

**BESTIMMUNG VON GALLENÄUREN IM
DUODENALSEKRET BEI NORMALPERSONEN
UND ERKRANKUNGEN
DES GASTROINTESTINALTRAKTES,
BEZIEHUNG ZUR PANKREASENZYMSEKRETION**

Walther Schmiedt

1976

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. E. Buchhorn)

**BESTIMMUNG VON GALLENSÄUREN IM DUODENALSEKRET
BEI NORMALPERSONEN
UND ERKRANKUNGEN DES GASTROINTESTINALTRAKTES,
BEZIEHUNG ZUR PANKREASENZYMSEKRETION**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Walther Schmiedt
aus Krailling bei München

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

1 . Berichterstatter: Prof. Dr. M. M. Forell
2 . Berichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6.4.1976



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Physiologie und Pathophysiologie der Gallensäuren (GS)	1
1.1 GS-Synthese	1
1.2 GS-Stoffwechsel der Leber	1
1.3 GS-Sekretion und Cholereese	2
1.4 Die lithogene Galle	5
1.5 GS und Fettverdauung	10
1.6 GS-Rückresorption im Intestinaltrakt	11
1.7 GS und Pankreasenzymsekretion	11
2. Fragestellung	13
3. Methodik	13
3.1 Enzymatische Bestimmung der GS im Duodenalsaft	13
3.2 Prinzip	14
3.3 Herstellung der Lösungen	14
3.4 Testansatz	15
3.5 Eichkurve	15
4. Ergebnisse	16
4.1 Ermittlung des Normalbereiches	16
4.2 Normalkollektiv, GS-Menge, Gallefluß und Pankreassekretion	18
4.2.1 GS-Bilirubin-Gallefluß	18
4.2.2 GS und Pankreasenzymsekretion	19
5. Vergleich der pathologischen Kollektive mit dem Normalkollektiv	22
5.1 Wilcoxon-Rang-Test	22
5.2 Korrelationsberechnungen	23
5.3 Cholelithiasis	23
5.4.1 Cholezystektomierte	27
5.4.2 Cholezystektomierte mit Pseudogallenblasenreflex	30

	Seite
5.5 Chronische Pankreatitis	30
5.6 Leberzirrhose	31
5.7 Fettleber	33
5.8 Ulcus duodeni	34
5.9 Sprue	36
5.10 Billroth II	37
6. Diskussion des Normalkollektivs	38
6.1 Diskussion zu 4.1	38
6.2 Diskussion zu 4.2	39
7. Diskussion der pathologischen Kollektive	41
7.1 Diskussion zu 5.3 Cholelithiasis	41
7.2.1 Diskussion zu 5.4.1 Cholezystektomierte	42
7.2.2 Diskussion zu 5.4.2 Cholezystektomierte mit Gallenblasenreflex	43
7.3 Diskussion zu 5.5 Chronische Pankreatitis	43
7.4 Diskussion zu 5.6 Leberzirrhose	44
7.5 Diskussion zu 5.7 Fettleber	45
7.6 Diskussion zu 5.8 Ulcus duodeni	45
7.7 Diskussion zu 5.9 Sprue	46
7.8 Diskussion der GS-Wirkung auf das Pankreas	46
8. Zusammenfassung	48
Literaturverzeichnis	

1. Die Bedeutung der Eltern für das Kind

1.1. Die Eltern als Vorbild

Die Eltern sind das erste Vorbild für das Kind. Sie zeigen ihm, wie man sich verhält, wie man denkt, wie man fühlt. Das Kind beobachtet die Eltern und versucht, ihr Verhalten nachzuahmen. Dies geschieht nicht nur in den ersten Jahren des Lebens, sondern auch im Erwachsenenalter. Die Eltern sind also die ersten Lehrer des Kindes. Sie vermitteln ihm Werte, Normen und Standards, die es in der Gesellschaft annehmen muss. Die Eltern sind auch die ersten Helfer des Kindes. Sie unterstützen es bei seinen Bemühungen, sie trösten es, wenn es scheitert, sie ermutigen es, wenn es frustriert ist. Die Eltern sind also die ersten Freunde des Kindes. Sie sind diejenigen, die es lieben, die es beschützen, die es in die Welt einführen. Die Eltern sind also die ersten und wichtigsten Personen im Leben des Kindes. Sie prägen es in vieler Hinsicht. Sie bestimmen, wie es denkt, wie es fühlt, wie es handelt. Sie sind also die ersten und wichtigsten Lehrer des Kindes. Sie vermitteln ihm die Grundlagen der menschlichen Existenz. Sie sind also die ersten und wichtigsten Helfer des Kindes. Sie unterstützen es bei seinen Bemühungen, sie trösten es, wenn es scheitert, sie ermutigen es, wenn es frustriert ist. Die Eltern sind also die ersten und wichtigsten Freunde des Kindes. Sie sind diejenigen, die es lieben, die es beschützen, die es in die Welt einführen. Die Eltern sind also die ersten und wichtigsten Personen im Leben des Kindes. Sie prägen es in vieler Hinsicht. Sie bestimmen, wie es denkt, wie es fühlt, wie es handelt. Sie sind also die ersten und wichtigsten Lehrer des Kindes. Sie vermitteln ihm die Grundlagen der menschlichen Existenz.

Meinen lieben Eltern

Ich danke Euch sehr für alles, was Ihr für mich getan habt. Ich danke Euch für die Liebe, die Ihr mir schenkt, für die Unterstützung, die Ihr mir gebt, für die Ratschläge, die Ihr mir gebt. Ich danke Euch für alles, was Ihr für mich getan habt. Ich danke Euch für die Liebe, die Ihr mir schenkt, für die Unterstützung, die Ihr mir gebt, für die Ratschläge, die Ihr mir gebt. Ich danke Euch für alles, was Ihr für mich getan habt. Ich danke Euch für die Liebe, die Ihr mir schenkt, für die Unterstützung, die Ihr mir gebt, für die Ratschläge, die Ihr mir gebt.

1.2. Die Bedeutung der Eltern für das Kind

Die Eltern sind die ersten und wichtigsten Personen im Leben des Kindes. Sie prägen es in vieler Hinsicht. Sie bestimmen, wie es denkt, wie es fühlt, wie es handelt. Sie sind also die ersten und wichtigsten Lehrer des Kindes. Sie vermitteln ihm die Grundlagen der menschlichen Existenz.

1. Physiologie und Pathophysiologie der Gallensäuren (GS)

1.1 GS-Synthese

Die wichtigsten Bestandteile der Galle sind Cholesterin, Phospholipide, Bilirubin und die GS. Cholesterin wird unverändert, Bilirubin konjugiert hauptsächlich als Mono- und Diglukuronid (1), aber auch als Ester verschiedenster anderer Saccharide (2), in die Galle ausgeschieden. Der GS-Pool setzt sich zusammen aus den primären GS, 3α - 7α - 12α -Trihydroxy- 5β -Cholansäure = Cholsäure und 3α - 7α -Dihydroxy- 5β -Cholansäure = Chenodesoxycholsäure, und den sekundären Gallensäuren, 3α - 12α -Dihydroxy- 5β -Cholansäure = Desoxycholsäure und 3α -Monohydroxy- 5β -Cholansäure = Lithocholsäure (3). Nakayama fand in der Gallenblasengalle, die bei zehn Patienten ohne Leber- bzw. Gallenwegserkrankung anlässlich einer Laparotomie gewonnen wurde, folgende prozentuale Verteilung: Cholsäure $44,2 \pm 12,3$ %, Chenodesoxycholsäure $33,4 \pm 8,5$ %, Desoxycholsäure $18,6 \pm 20,3$ %, Lithocholsäure $3,8 \pm 2,2$ % (4). Grundstoff für die primären GS ist das Cholesterin, Syntheseort ist die Leberzelle. Die komplizierte Umformung von Cholesterin in GS geht in neun Schritten vor sich, wobei jeder Reaktionsschritt von spezifischen Enzymen oder Enzymsystemen katalysiert wird (5, 6, 7, 8). Relativ wenig wurde bisher an der Reindarstellung dieser Enzyme gearbeitet, so daß die Reaktionsmechanismen nicht immer voll verstanden werden können. Das die GS-Synthese limitierende Enzym scheint die Cholesterin- 7α -Hydroxylase zu sein (9).

Obwohl die Leberzelle Sitz der GS-Synthese ist, wird der Großteil der von der Leber ausgeschiedenen GS nicht neu synthetisiert, sondern entstammt dem vom Darm resorbierten und durch das Pfortadersystem der Leber wieder zugeführten Material. Unter normalen Bedingungen ist im Vergleich zum Gesamt-GS-Pool von 3 - 4 g die tägliche Syntheserate gering, nämlich 200 - 600 mg/die, was dem täglichen Verlust über die faeces entspricht (10).

1.2 GS-Stoffwechsel der Leber

Als erster Schritt der GS-Ausscheidung der Leber kann die Aufnahme aus dem Plasma in die Leberzellsinus angesehen werden. Wie viele Substanzen,

die von der Leber aufgenommen werden, sind auch die GS an Plasmaprotein gebunden (11). Der Anteil der an Plasmaprotein gebundenen GS bei normaler Konzentration ist unbekannt, aber die Proteinbindung bedeutet auf keinen Fall eine Behinderung der Aufnahme aus den Sinus. Substanzen, die nahezu hundertprozentig an Plasmaprotein gebunden sind, wie Bilirubin (12), Sulphobromophthalein (13) und Indozyaningrün (14, 15), werden fast vollständig aus dem Plasma extrahiert. Der Grund hierfür ist die extreme Durchlässigkeit der Sinusendothelien, selbst für große Proteinmoleküle, die somit leicht in den Disse'schen Raum eindringen können und in unmittelbare Nachbarschaft der Mikrovilli der Leberzelle geraten. Außerdem wird ein Carrier-Mechanismus für die Aufnahme von vielen Substanzen aus dem Disse'schen Raum in die Leberzelle angenommen (16, 17). Die Gültigkeit dieser Ergebnisse auch für die GS ist zwar nicht erwiesen, aber dennoch sehr wahrscheinlich. O'Maille und andere haben gezeigt, daß markierte Taurocholsäure schon bei einer einzigen Passage durch die Hundeleber zu 90 % extrahiert wird (18). Das bedeutet eine wirksamere Extraktion von GS als von Sulphobromophthalein aus den Sinus (19). So kann unter normalen Umständen die GS-Clearance dem Plasmafluß in der Leber beinahe gleichgesetzt werden. Das erklärt auch die äußerst niedrige GS-Konzentration im peripheren Blut von $4,23 \pm 2,26 \mu\text{Mol/l}$ (20, 21). Die Clearance der Niere für GS ist sehr niedrig (16), nach Haslewood sogar null (3). Der renale GS-Verlust ist also zu vernachlässigen.

1.3 GS-Sekretion und Cholerese

In der Leberzelle werden die neu synthetisierten GS mit den Aminosäuren Taurin oder Glycin konjugiert, ebenso GS aus dem enterohepatischen Kreislauf, die im Darm unter Bakterieneinwirkung dekonjugiert wurden. Diese werden, wie oben beschrieben, von der Leberzelle aufgenommen, allerdings nicht so wirksam und vollständig wie konjugierte (18, 22). Das Verhältnis von Glycin- zu Taurin-gekoppeltem GS ist normalerweise 1 : 2 bis 1 : 3. Dennoch koppelt die Leber bei Taurinüberangebot bis zu 96 % der GS an Taurin (10). Andererseits haben Garbutt und andere bei Patienten mit Darmerkrankungen ein höheres Glycin-Taurin-Verhältnis festgestellt, was sie auf einen erhöhten fäkalen Verlust von Taurin-gekoppelten GS zurückführten (23). Während der Mensch den Verlust an Taurin-gekoppelten GS durch gesteigerte Glycin-Koppelung ausgleichen kann, werden beim Hund, der nur zur Taurin-Koppelung fähig ist, nach Anlegen einer Gallengangs fistel

und unter Na-Cholat-Infusion die Taurin-Speicher bald entleert, so daß unkonjugierte GS in der Galle erscheinen (24). Das bedeutet, daß, obwohl die Konjugation normalerweise stattfindet, sie nicht unbedingt zur Exkretion notwendig ist.

Über Lokalisation und Konzentration der GS in der Leberzelle ist sehr wenig bekannt. Möglicherweise verhalten sie sich aber ebenso wie andere in der Leberzelle hoch konzentrierte Anionen (Sulphobromophthalein (25) und Fluorescein (26) , für die ein aktiver Aufnahmemechanismus (15) und/oder eine Bindung an Protein in der Leberzelle angenommen wird (27).

Viele von der Leber ausgeschiedene Substanzen haben in der Galle eine weit höhere Konzentration als im Plasma, weshalb Schanker einen aktiven Transport annahm und auch die GS in diese aktiv transportierten Substanzen einbezog (28).

Die GS sind sowohl vom Gewicht, als auch von der Menge der gelösten Teilchen (Mole) her in der Gallenflüssigkeit dominierend. Die Ausscheidung ist an ein Transportmaximum gebunden, das nach O'Maille beim Hund $8,5 \text{ Mol/min} \cdot \text{kg}$ für Taurocholsäure beträgt (24). Die Tatsache, daß unkonjugierte GS weniger schnell in der Galle erscheinen als konjugierte, führte zu der Annahme, daß unkonjugierte GS nach der Ausscheidung relativ leichter zurückdiffundieren können als konjugierte. Das konnte Ostrow am Gallenblasenepithel nachweisen. Wahrscheinlich ist diese erleichterte Rückdiffusion auch an anderen Stellen des Gallengangs systems möglich (29).

Bei der Untersuchung der aktiven Ausscheidungsmechanismen von GS und anderen organischen Anionen konnte Schanker feststellen, daß die GS mit diesen nicht um einen gemeinsamen Transportmechanismus konkurrieren (28). Im Gegenteil, Taurocholsäuregabe erhöht das Transportmaximum von Sulphobromophthalein, was wohl auf dem choleretischen Effekt der GS überhaupt beruhen dürfte. Offensichtlich handelt es sich hier um einen GS-spezifischen aktiven Transportprozeß, der streng getrennt von dem anderer Anionen abläuft, und dessen Kapazität weit über der anderer Anionen liegt (24, 25, 30).

Daß Gallenflüssigkeit selbst den Gallefluß stimulieren kann hat schon 1870 M. Schiff zeigen können, indem er Hunden mit Gallenfisteln die Galle wieder verfütterte. In neueren Arbeiten konnte eine direkte und anscheinend lineare Beziehung zwischen GS-Ausscheidung und Gallefluß festgestellt werden (31, 32, 33). Aber auch andere in der Galle ausgeschiedene organische Anionen wirken choleretisch. Nach Sperber (34) erzeugt jedes aktiv ausgeschiedene osmotisch wirksame Teilchen einen osmotischen Gradienten entlang der Gallencanaliculi,

dem sekundär Wasser folgt. Die aktive Ausscheidung von organischen Anionen ist also der Vorgang, der die Cholerese rate bestimmt. Eine proportionale Beziehung zwischen Cholerese und osmotischer Aktivität bei einer großen Anzahl verschiedener chemischer Substanzen konnte beim Huhn gefunden werden (35). Unter normalen Bedingungen besteht natürlich der Hauptteil der organischen osmotisch wirksamen Teilchen aus den konjugierten GS, notwendigerweise begleitet von Kationen, meistens Natriumionen. Erst die Ausscheidung von Natriumchlorid und Natriumbicarbonat macht die Galle isoton. Tatsächlich steigt mit der GS-Ausscheidung auch die der Natriumsalze linear an (31).

Nicht alle GS wirken choleretisch. So konnte Ivy beobachten, daß die Gabe von Lithocholsäure bei Hunden cholestatisch wirkt (36). Bei Ratten führt die i.v. Gabe von Lithocholsäure zu feinstrukturellen Veränderungen im Lebergewebe, Tauroolithocholsäure ist zelltoxisch, Lithocholsäuresulfat weniger, sulfatierte Tauroolithocholsäure ist wahrscheinlich unschädlich. Die Sulfatierung von Lithocholsäure stellt einen Schutzmechanismus der Leber dar, der die Toxizität der Monohydroxy-GS deutlich vermindert (37). Auch Chenodesoxycholsäure, der physiologische Vorgänger der Lithocholsäure, führt bei Ratten, wenn auch nicht so schnell, zur Cholestase (38). Diese auch bei Affen beobachtete Toxizität der Chenodesoxycholsäure beruht wahrscheinlich auf dem nach Chenodesoxycholsäuregabe zwangsläufig auch vermehrten Auftreten der sekundären Lithocholsäure, die nicht mehr in ausreichendem Maß sulfatiert werden kann. Chenodesoxycholsäure wirkt also vermutlich nicht direkt, sondern über ihr Dehydroxylationsprodukt lebertoxisch bzw. cholestatisch. Diese toxische Wirkung entfaltet sich vor allem an den Gallencanaliculi, eventuell auch am endoplasmatischen Retikulum der Leberzellen. Der toxische Effekt bleibt aber nicht nur auf die Cholestase beschränkt, sondern führt sogar zu zirrösen Veränderungen des Leberparenchyms (39). Beim Menschen wirkt Chenodesoxycholsäure nicht cholestatisch, im Gegenteil, sie vermag sogar Cholesterinsteine aufzulösen (40, siehe auch Abschnitt: 'Die lithogene Galle').

Nach Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes dauert der Gallefluß an, ist jedoch deutlich vermindert. Dieses Fortbestehen des Galleflusses beruht auf der Neusynthese von GS (41), aber auch auf anderen die Cholerese positiv beeinflussenden Faktoren. So steigert eine Anzahl von Hormonen die Cholerese: Secretin (42, 43, 44), Cholezystokinin (44, 45), Gastrin,

Caerulein (45), Histamin, Oxytocin, (Hypophysin) (43) und Glucagon (46). Diese Hormone bewirken aber vor allem einen Anstieg der Chlorid- und Bicarbonat-Konzentration und so eine Vermehrung der Galleflüssigkeit bei erniedrigter oder gleichbleibender GS-Ausscheidung. Mehreren Untersuchungen nach liegt der Ansatzpunkt dieser Hormone distal der Gallencanaliculi (47, 48, 49, 50). Die Annahme dieses GS-unabhängigen Ausscheidungsmechanismus beruht auf Messungen der Leber-Clearance inerter gallegängiger Substanzen wie Erythritol oder Mannitol zur Bestimmung der canaliculären Galleproduktion an Hunden (47, 48, 51). Auch wenn keine GS mehr ausgeschieden werden, dauert ein gewisser Gallefluß noch an. ERLINGER et al. konnten feststellen, daß diese GS-unabhängige Funktion der canaliculären Galleproduktion durch Amilorid (Edecrin) und Substanzen, die als Inhibitoren des Na-Transportes bekannt sind, wie Ouabain und Ethacrynsäure, gehemmt werden können. Die GS-abhängige Galleproduktion bleibt durch diese Substanzen unbeeinflusst (52, 53, 54).

Es ist also offensichtlich, daß der aktive Na-Transport für einen beträchtlichen Teil der Galleproduktion verantwortlich ist und daß die GS-abhängige Galleproduktion durch einen eigenen Transportmechanismus gesteuert wird.

1.4 Die lithogene Galle

Neben der Fähigkeit, Galle zu produzieren und wasserlösliche Bestandteile auszuschcheiden, ist die wichtigste Eigenschaft der GS, die Lipide in Lösung zu halten. Die wesentlichen Lipidbestandteile der Galle sind Cholesterin und das Phospholipid Lecithin. KAY und ENTENMANN (55) zeigten an der isolierten Rattenleber, daß die Lecithinausscheidung in die Galle durch Taurocholsäure stimuliert wird, ja sogar vollkommen von der GS-Ausscheidung abhängig zu sein scheint. Verschiedene Autoren kamen auch bei anderen Tieren zu ähnlichen Ergebnissen und konnten darüberhinaus zeigen, daß auch die Cholesterinausscheidung in fast derselben Weise von der GS-Exkretion abhängt (56, 57, 58, 59). Nach neuesten Untersuchungen beim Menschen steigen die Cholesterin- und Lecithin-Ausscheidungsraten mit der GS-Exkretion an, Cholesterin sogar linear (60).

Gallensteine entstehen durch die Präzipitation von festen Bestandteilen, die normalerweise in Lösung gehalten werden.

Zusammensetzung der Galle (61)

Wasser	85 ± 10 %		
GS	11000 mg%	50 - 70 % der festen Bestandteile	
Phospholipide	3000 mg%	20 - 25 %	"
Cholesterin	500 mg%	2 - 5 %	"
Bilirubin	30 mg%		
Protein	30 mg%		
Elektrolyte		1 %	"
Na ⁺	240 mval/l		
Cl ⁻	25 mval/l		
K ⁺ , HCO ₃ ⁻ ,			
PO ₄ ²⁻ je	10 - 13 mval/l		
Ca ²⁺	23 mval/l		

Calcium-Bilirubin-Steine entstehen, wenn unkonjugiertes Bilirubin mit Calcium zusammentrifft (10 - 20 % aller Steinbildungen). Das ist bei hämolytischen Krankheitsbildern und Infektionen der Gallenwege möglich. Ihre bedeutendste Rolle spielen solche Calcium-Bilirubin-Partikel wahrscheinlich als Ursprung von Cholesterinsteinen (62, 63, 64).

GS-Steine sind noch nie beschrieben worden, doch wurden schon GS im Zentrum von Cholesterinsteinen gefunden, möglicherweise wirken sie dort als Kristallisationskerne (65).

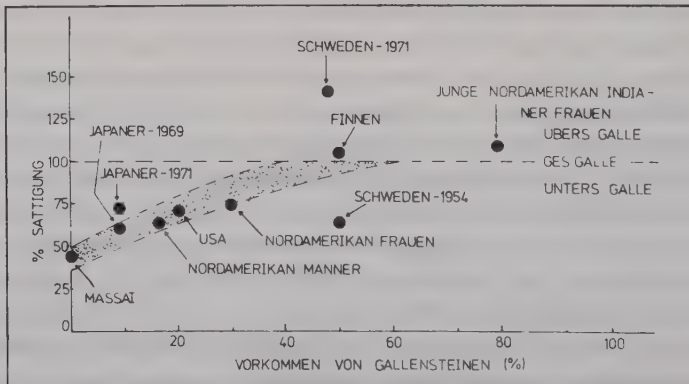


Abb. 1: Relation zwischen Vorkommen von Cholesterinsteinen und prozentualer Cholesterin-Sättigung der Galle in verschiedenen Ländern (nach REDINGER und SMALL 1973)

Die Mehrheit aller Gallensteine in der westlichen Welt sind Cholesterin-Steine. Ein Extremfall sind die Pima-Indianer im Südwesten der USA, bei denen bis 73 % der Frauen im Alter von 25 - 34 Jahren Cholesterin-Gallensteinträger sind, während bei den Massai in Ostafrika Gallensteine praktisch unbekannt sind (63, 66). Den Zusammenhang zwischen Steinbildung und Cholesteringehalt der Galle zeigt die Abb. 1.

Die Bildung von Gallensteinen kann in drei Abschnitte aufgeteilt werden:

- Bildung und Ausscheidung von mit Cholesterin übersättigter Galle durch die Leber
- Zusammenballung von Cholesterin, Entstehung von sog. gelösten Kristallen in mit Cholesterin gesättigter Galle
- Wachstum dieser Kristalle führt zur Steinbildung

Cholesterin ist ein wasserunlösliches amphiphiles Molekül (amphiphil, d.h., es besitzt außer hydrophoben CH-Gruppen eine hydrophile OH-Gruppe). Diese eine Hydroxylgruppe führt aber noch nicht zur Löslichkeit in Wasser, erst die Anlagerung von Lecithin und GS (61, 67). Schon Lecithin allein, ebenfalls ein unlösliches amphiphiles Molekül, kann Cholesterin unter Bildung eines sog. Kristallgels lösen, doch auch diese Komplexe bleiben wasserunlöslich. Auch GS sind amphiphile Moleküle, wobei aber der hydrophile Anteil überwiegt, insbesondere, wenn sie konjugiert sind.

Physiologischerweise bilden sich zunächst sog. mixed micelles aus Lecithin und GS, die nun in der Lage sind, Cholesterin zu lösen. Während ohne Lecithin 20 - 60 GS-Moleküle notwendig sind, um ein Cholesterinmolekül in Lösung zu halten, erfüllen nach Interposition von Lecithinmolekülen 5 - 8 GS-Moleküle diese Aufgabe. Aber auch die gemischten Mizellen haben nur eine begrenzte Kapazität zur Lösung von Lipiden. Wenn diese überschritten wird, resultiert abnormale mit Cholesterin übersättigte Galle. Von entscheidender Bedeutung ist die Relation von Cholesterin zu Lecithin und GS. ADMIRAND und SMALL haben die Lösungsbedingungen in der Galle untersucht und in einem triangulären Koordinatensystem dargestellt, siehe Abb. 2 (68). Danach bestehen die günstigsten Bedingungen, wenn die Komponenten GS, Lecithin und Cholesterin im Verhältnis 60 : 30 : 10 bis 70 : 20 : 10 vorliegen. Nur bei Konzentrationsverhältnissen unterhalb der Linie ABC (maximale Cholesterinlöslichkeit, sog. kritische mizellare Konzentration), die

empirisch gefunden wurde, ist das Cholesterin vollständig in Mizellen gelöst. Bei Zusammensetzungen auf oder über der Linie ist die Galle gesättigt bzw. übersättigt. Das überschüssige Cholesterin kann in verschiedenen physikalischen Formen vorliegen, gelöst in übersättigten Mizellen, als sog. gelöstes Kristall oder ausgefallen als Kristall (69, 70).

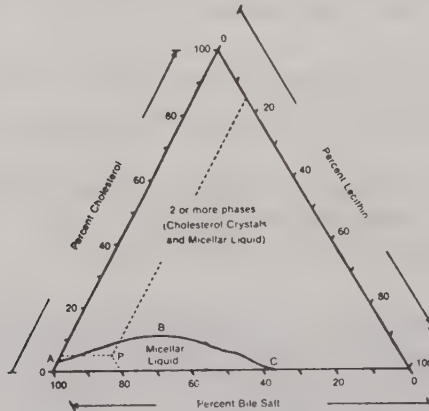


Abb. 2: Darstellung der jeweiligen molaren Konzentrationsverhältnisse von GS, Lecithin und Cholesterin und der Linie ABC (maximale Cholesterinlöslichkeit) im triangulären Koordinatensystem.

Patienten mit Cholesterinsteinen zeigen im Durchschnitt im Vergleich zu gesunden Personen eine Übersättigung der Gallenblasengalle mit Cholesterin (71). Die Lebergalle ist während der Nachtstunden beim nüchternen Patienten noch stärker mit Cholesterin übersättigt als die Blasengalle. Bei fastenden Gallensteinträgern fand sich eine Übersättigung der Lebergalle mit Cholesterin, die proportional zur Länge der Fastenperiode anstieg. Erst die Gabe von Mahlzeiten führte durch Stimulation des enterohepatischen Kreislaufes und der Gallenblasenkontraktion zur Verbesserung der Gallenzusammensetzung und gesteigerter GS-Sekretion (73).

Auch bei Nichtgallensteinträgern kommt es manchmal zur Bildung lithogener Galle, so bei adipösen Patienten (73), bei Leberzirrhose (74, 75) und bei Dünndarmerkrankungen bzw. Dünndarmresektion mit dadurch herabgesetzter Rückresorption und Verkleinerung des GS-Pools (76).

Eine geringe Übersättigung der Lebergalle mit Cholesterin während einiger Nachtstunden ist auch beim Gesunden in der Regel zu finden. Die gleichzei-

tig erniedrigte GS-Sekretion wird durch die Sequestrierung des GS-Pools in der Gallenblase erklärt (61, 77).

Im Gegensatz zum Gesunden produziert der Gallensteinträger laufend mehr oder weniger mit Cholesterin übersättigte Galle. Die Möglichkeit der Präzipitation mit folgender Steinbildung ist neben dem Grad der Übersättigung von der Verweildauer in der Gallenblase und zusätzlich von lokalen Veränderungen, etwa Entzündung der Gallenblase, abhängig.

Die Galle kann mit Cholesterin übersättigt, d.h. lithogen werden, wenn entweder die Sekretion von GS oder Lecithin vermindert, oder die Sekretion von Cholesterin gesteigert ist. Da die Sekretion sowohl von Cholesterin, als auch von Lecithin durch die GS-Sekretion beeinflusst wird, ist eine unabhängige Betrachtung der Mechanismen nicht möglich. Bei niedriger GS-Sekretionsrate ist die Sekretion des Lecithins stärker eingeschränkt, als die des Cholesterins. Bei Unterschreiten einer kritischen GS-Sekretionsrate wird also die Galle lithogen (60, 61). Dies erklärt die bei Gesunden während weniger Nachtstunden auftretende Übersättigung der Lebergalle. Der größte Teil des GS-Pools ist zu dieser Zeit in der Gallenblase gespeichert. Bei geringem GS-Rückfluß über den enterohepatischen Kreislauf sinkt die GS-Sekretion unter die kritische Rate.

Im wesentlichen werden bei Cholelithiasis zwei Störungsmöglichkeiten diskutiert:

Bei vielen Gallensteinträgern besteht eine erniedrigte GS-Sekretion durch Verminderung des GS-Pools (78). Eine mögliche Ursache hierfür wäre eine vermehrte bakterielle Dehydroxylierung von primären zu sekundären GS im Darm. Tatsächlich werden bei Cholelithiasis vermehrt Desoxycholsäure und Lithocholsäure gefunden, die darüberhinaus die GS-Synthese hemmen sollen. Als zweite mögliche Störung bei Cholelithiasis wird eine höhere Sekretion von Cholesterin pro mol GS diskutiert. Die kritische Sekretionsrate, bei der es zur Übersättigung mit Cholesterin kommt, wäre also erhöht. Diese Situation findet sich z.B. isoliert bei Adipositas (73).

Das Zusammenspiel dieser beiden Störungen wird aus folgendem deutlich: GS hemmen das die Syntheserate von GS limitierende Enzym, die Cholesterin-7 α -Hydroxylase. Experimente an Rhesusaffen haben gezeigt, daß die über die Pfortader zur Leber rückströmenden GS die GS-Synthese supprimieren, bei

GS-Verlust steigt die Synthese proportional an. Der Verlust von mehr als einem Drittel des GS-Pools kann nicht mehr kompensiert werden. Damit ist die zur intestinalen Cholesterinresorption notwendige GS-Menge vermindert. Die Folge der erniedrigten Cholesterinresorption ist das Ansteigen der Cholesterin-Synthese in der Leber. Die Kombination von vermindertem GS-Pool, aber vermehrter Cholesterin-Sekretion resultiert schließlich in einer abnormalen Lipidzusammensetzung der Galle (79). REDINGER fand bei Rhesusaffen während akutem Gallengangsverschluß verminderte GS-Sekretion. Die gleichzeitig gesteigerte Cholesterin-Synthese in der Leber und vermehrte Cholesterin-Sekretion nach Beseitigung des Verschlusses führte damit zu abnormaler Zusammensetzung der Galle (80, 81).

Enzymuntersuchungen an Leberstanzzyllindern ergaben bei Gallensteinträgern eine um ca. 25 % erhöhte Aktivität der Hydroxyl-Methyl-Glutaryl-(HMG)-CoA-Reductase, dem Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese, bei gleichzeitig um ca. 45 % verminderter Aktivität der Cholesterin-7 α -Hydroxylase, dem Schlüsselenzym der GS-Synthese (82). Diese fatale Dysregulation prädestiniert zur Steinbildung.

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß die orale Gabe von Chenodesoxycholsäure zur Auflösung von Cholesterinsteinen führen kann (40). So konnte bei einer Dosierung von 0,75 - 1 g/die in 90 % die Lithogenität der Galle behoben werden. Eine Auflösung bzw. deutliche Verkleinerung nicht schattengebender Konkreme gelang in den USA in 50 - 60 %, in Europa in 30 - 40 % nach 6 - 12-monatiger Therapie (83).

1.5 GS und Fettverdauung

Eine weitere wichtige Aufgabe kommt den GS bei der Fettverdauung zu. Lipide sind in Wasser nahezu unlöslich. Die Pankreaslipase, welche die Triglyceride hydrolysiert, kann nur an der Oberfläche der Fettröpfchen wirksam werden. Die GS setzen die Grenzflächenspannung zwischen Öl und Wasser herab und erleichtern damit eine feinere Verteilung der Fettröpfchen, vergrößern also die Angriffsfläche für die Lipase.

Neben dieser Emulgierung verhindern die GS die Inaktivierung der Lipase durch die bei der Hydrolyse entstehenden freien Fettsäuren.

Als dritten Effekt verschieben die GS den pH-Wert in Duodenum und oberem

Jejunum vom alkalischen zum schwach sauren Milieu, in dem die Lipase erst voll wirksam werden kann.

Schließlich binden die GS die Produkte der Lipolyse in Form von Mizellen und ermöglichen so die Resorption im Bürstensaum der Darmepithelien, wo die Monoglyceride und Fettsäuren wieder verestert und in Form von Chylomikronen in die Lymphe abgegeben werden (84).

1.6 GS-Rückresorption im Intestinaltrakt

Etwa 80 - 85 % der ins Duodenum ausgeschiedenen GS werden im Dünndarm rückresorbiert. Sie können hier bei Anwesenheit von Bakterien dekonjugiert werden. Diese freien dekonjugierten GS diffundieren sehr leicht in die Mucosa des Jejunums und Ileums. Die normalerweise gute Motilität und relative Sterilität im Dünndarm verhindert aber zu häufige Dekonjugation und damit zu schnelle Rückresorption der GS (85). Wichtigster Abschnitt für die Resorption ist das terminale Ileum. Hier besteht ein aktives Transportsystem für die Glycin- und Taurin-gekoppelten GS; Glycin-gekoppelte werden auch im Jejunum resorbiert (86, 87). Die so resorbierten GS werden dann an Plasmaprotein gebunden und über das Pfortadersystem der Leber wieder zugeführt. Die der Resorption entgangenen GS (15 - 20 %) werden im Colon durch Bakterien, hauptsächlich Anaerobier, dekonjugiert und meist auch dehydroxyliert (88). So entstehen aus Cholsäure und Chenodesoxycholsäure die sekundären GS, nämlich Desoxycholsäure und Lithocholsäure. Diese werden im Colon zum Teil noch resorbiert, die Hauptmenge aber wird über die Faeces ausgeschieden (89, 90), teilweise noch weiter chemisch verändert.

1.7 GS und Pankreasenzymsekretion

Neben ihrer so wichtigen Funktion bei der Fettresorption sind die GS in der Lage, die Pankreassekretion anzuregen. So konnte durch intraduodenale Verabreichung von Rindergalle (95 % GS) und einzelnen konjugierten GS ein erheblicher Anstieg der Enzymsekretion des Pankreas erreicht werden (91, 92). Bei genügend hoher Dosierung wurde damit der gleiche Effekt erzielt wie unter i.v. Infusion von einer U/kg KG Cholecystokinin/Pankreozymin und 1 U/kg KG Secretin. Die Beobachtung einer gewissen exkretorischen Pankreasinsuffizienz bei Patienten mit vermindertem Gallefluß (Erkrankungen der Gallenwege, Zustand nach Cholezystektomie), und die Möglichkeit der Aufhebung dieser durch Applikation gallehaltiger Präparate ließ erkennen, daß

der endogene Gallefluß von entscheidender Bedeutung für eine normale exkretorische Pankreasfunktion ist (93).

Neueste Untersuchungen bei duodenoskopischer Sondierung des Ductus pancreaticus haben gezeigt, daß die hohe Pankreassekretion nach kombiniertem Secretin-Cholecystokinin-Reiz relativ kurz anhält (unter 10 Minuten). Bei paralleler Galleausscheidung ins Duodenum, die durch besondere Technik nach Möglichkeit verhindert wurde, in einigen Fällen aber doch eintrat, war die Pankreasenzymsekretion signifikant verlängert (über 10 Minuten), ein weiterer Beweis für die Stimulierbarkeit des Pankreas durch GS (94).

2. Fragestellung

Als Beitrag zu dem gewachsenen Interesse an den Gallensäuren sollte hier untersucht werden:

- Eignung der enzymatischen Gallensäuren-Bestimmung im Duodenalsaft im Rahmen von Pankreasfunktionsprüfungen.
- Normalbereich der Gallensäuren
- Eignung der Gallensäure-Menge anstelle der bisher verwendeten Bilirubinmenge als Maß für die Beurteilung des Galleflusses
- Bestehen einer Korrelation zwischen endogenen Gallensäuren und exokriner Pankreasenzymsekretion bzw. Gallensäure und Saftfluß
- Veränderungen obiger Verhältnisse gegenüber dem Normalkollektiv bei Cholelithiasis, Cholezystektomierten, chronischer Pankreatitis, Fettleber, Leberzirrhose, Ulcus duodeni, Sprue und Billroth II - Magenresezierten

3. Methodik

3.1 Enzymatische Bestimmung der GS im Duodenalsaft

Die Duodenalsaftprobe wird im Rahmen eines Pankreasfunktionstestes gewonnen. Hier wird kontinuierlich nach i.v. Gabe von je 1 E/kg KG Secretin und Cholecystokinin (SC-Reiz) in drei 20minütigen Portionen Duodenalsaft und getrennt davon Magensaft mit der doppelläufigen Dreilingsonde (Daval Inc., Providence, Rhode Island USA) abgesaugt. In allen drei Portionen werden bestimmt Saftmenge, pH-Wert, die Konzentrationen von Bicarbonat nach SCRIBNER, Bilirubin nach JENDRASSIK, Amylase nach RICK, Lipase modifiziert nach WEBER, Trypsin nach FRITZ und schließlich die GS-Konzentration (Literatur zitiert in (95)). Die Serumlipase wurde zu Beginn

der Untersuchungen und 60 Minuten nach SC-Reiz bestimmt. Daran schließt sich ein nochmals drei mal zwanzig Minuten dauernder Test unter SC-Reiz und intraduodenaler Verabreichung von 6 g Rindergalle an, bei dem allerdings eine Bestimmung der endogenen GS durch die Beimischung der Rindergalle zwecklos ist.

3.2 Prinzip

1956 beschrieben HURLOCK und TALALAY das Enzym 3-Hydroxy-Steroiddehydrogenase, das mit NAD als Coenzym 3-Hydroxy-Steroide aus der C-19, C-21 und C-24 Reihe dehydriert (96). IWATA und YAMASAKI wandten diese Methode 1964 erstmals auf die zu den C-24 Steroiden gehörenden GS an (97). Aufgrund der allen GS gemeinsamen Hydroxylgruppe in 3 α -Stellung werden bei dieser Reaktion sämtliche GS erfaßt. Zum quantitativen Ablauf der Reaktion werden die bei der Dehydrierung entstehenden Keto-Verbindungen mit Hydrazin abgefangen. Die anfallenden H⁺-Ionen reduzieren NAD⁺ zu NADH + H⁺. So kann der Reaktionsablauf aufgrund der verschiedenen Absorptionsspektren von NAD⁺ und NADH photometrisch (Filter 334 nm) registriert werden. Ideale Reaktionsbedingungen sind bei 26° C und pH = 9,5 gegeben (97, 98).

3.3 Herstellung der Lösungen

Zusammensetzung und Ansatz der Reagenzien wurde leicht modifiziert von D. MAYER et al. (99) übernommen.

- Glycin-Puffer: 7,5 g Glycin, 0,87 g Hydrazinsulfat, 0,2 g EDTA (Titriplex) werden in ca. 50 ml aqua bidest. gelöst, mit 2 n NaOH auf pH 9,5 eingestellt und mit aqua bidest. auf 100 ml aufgefüllt.
- NAD-Lösung: 20 mg NAD (Merck) werden in 1 ml aqua bidest. aufgelöst.
- Enzymlösung: 400 mg einer Aceton-Trockenpräparation von Pseudomonas Testosteroni (Fa. Worthington Biochem. Corp.) werden mit der gleichen Menge Aluminiumhydroxid unter Zugabe von 2 - 5 ml aqua bidest. etwa 5 min. lang in einem Mörser homogenisiert, dann der Mörser mit dem bis zur Gesamtmenge von 40 ml verbleibenden Rest aqua bidest. gespült und die so entstandene Trockenzellaufschwemmung (10 mg/ml) in Zentrifugenröhrchen aufgefangen und in einer High-Speed-Zentrifuge 1 Stunde bei 14500 R.P.M. zentrifugiert. Alle Substanzen und Geräte müssen bei diesen Manipulationen 0° C aufweisen. Der als Enzymlösung verwendete Überstand wird in Reagenzgläsern zu je 2 - 3 ml abgefüllt und eingefroren.

Vor Gebrauch wird die Enzymlösung langsam aufgetaut und nochmals in einer kleinen Laborzentrifuge 1 Stunde zentrifugiert. Diese letztere Maßnahme führt zur fast vollständigen Klärung der trüben Enzymlösung. Die Lösungen (außer der eingefrorenen Enzymlösung) müssen im Kühlschrank aufbewahrt werden und sind etwa 1 Woche verwendungsfähig.

3.4 Testansatz

Pro Küvette	1,5 ml	Puffer
	0,05 ml	NAD-Lösung
	0,05 ml	Duodenalsaftprobe
	0,1 ml	Enzymlösung

Küvettenhalter und Wärmeofen für Puffer werden auf 26° C gehalten.

Puffer, NAD-Lösung und Duodenalsaftprobe werden in Küvetten einpipettiert und gemischt. Wenn die Extinktion konstant und die Küvette mit der niedrigsten Extinktion auf 0 abgeglichen ist (bei 3- oder 2-fachbestimmung) kann das Enzym zugegeben und durch Mischen mit einem Plastikstäbchen die Reaktion gestartet werden. Die Eigenextinktion der Enzymlösung beträgt etwa 0.01 - 0,02 (je nach Charge), die nachher wieder von der Gesamt-extinktion abgezogen werden muß. Der verwertbare Meßbereich im Photometer liegt nach Abzug der Enzymeigenextinktion bei 0,05 - 0,4. Die Testdauer beträgt 10 - 30 Minuten.

3.5 Eichkurve

Der Test verschieden konzentrierter Taurocholsäurelösungen in 3fach-Bestimmung ergab einen in Bezug auf Testgenauigkeit und Testdauer brauchbaren Bereich zwischen 0,3 und 3 $\mu\text{mol/ml}$. Auch hier wurde wieder die Enzymeigenextinktion durch Zugabe nach Reaktionsstillstand ermittelt und von dem abgelesenen Ergebnis abgezogen. Die Beziehung Taurocholsäurekonzentration und Extinktion erwies sich als linear.

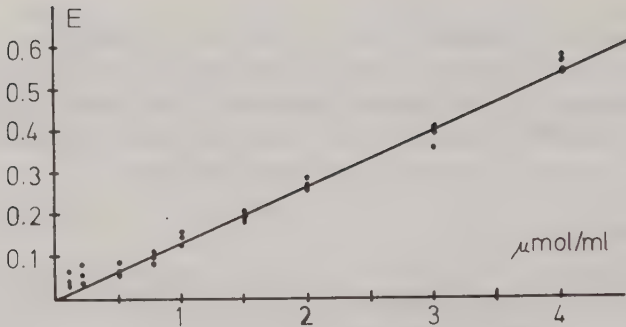


Abb. 3: Eichkurve, lineare Beziehung zwischen GS-Konzentration ($\mu\text{mol/ml}$) und Extinktion

Also findet sich für jeden Extinktionswert eine entsprechende GS-Konzentration. Laut Eichkurve führt so folgende Gleichung zu der gesuchten GS-Konzentration bzw. GS-Menge.

$$\text{GS-Konzentration} = \frac{1}{\text{Steigung der Eichgeraden}} \cdot \text{Extinktion}$$

$$\text{GS-Menge} = \text{ " " " ml Duodenalsaft}$$

Bei vor Test verdünnten Duodenalsaftproben ist noch mit dem Verdünnungsfaktor zu multiplizieren.

4. Ergebnisse

4.1 Ermittlung des Normalbereiches

Aus einer Gesamtzahl von über 700 Pankreasfunktionstesten konnten 43 Personen als Normalfälle gewertet werden.

Diese mußten folgende Kriterien erfüllen:

- Magen: Normacidität, in der Magenbreipassage kein Anhalt für Hiatushernie, gastritische Schleimhautveränderungen oder Ulcera, kein Anhalt für duode-

nitische Reizlage, teilweise auch gesichert durch Gastroduodenoskopie und Biopsie

- Leber: Leberenzyme im Normalbereich, bei der histologischen Untersuchung von Material einer Leberblindpunktion keine pathologischen Veränderungen
- Gallengangsystem: Positives intravenöses Cholangio- Cholezystogramm, normale Speicherkapazität und Motilität der Gallenblase, keine Konkrement, einwandfreie Passage des Kontrastmittels ins Duodenum
- Pankreas: Normaler Pankreasfunktionstest, normale Volumen- und Enzymabgabe, normaler Gallenblasenreflex auf SC-Reiz
- Dickdarm: Klinisch keine Erkrankung von Colon bzw. Rectum
- Außerdem kein Diabetes mellitus, Anämie, Hyperlipidämie oder Niereninsuffizienz

Zur Ermittlung des Normalbereiches wurden die Summen der beim Pankreasfunktionstest unter SC-Reiz aufgefangenen drei 20-Minuten-Portionen, also die Gesamtmengen bzw. $\mu\text{mol GS}$ verwendet. Mittelwert und Standardabweichung wurden sowohl arithmetisch als auch geometrisch errechnet. Daraus ergaben sich folgende Verteilungen:

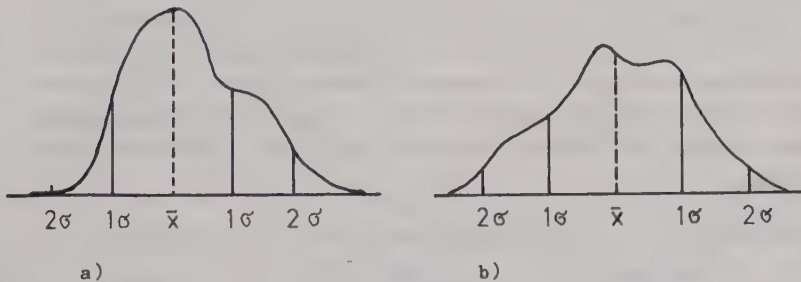


Abb. 4: Gegenüberstellung der numerisch (a) und logarithmisch (b) errechneten Normalverteilung der GS (1.+ 2.+ 3. Fraktion) beim Normalkollektiv

Die Linksverschiebung bei der numerisch errechneten, aber Normalisierung bei der logarithmischen Kurve berechtigt zur Annahme einer logarithmischen Normalverteilung. Den Beweis brachte die nach Berechnung der prozentualen Häufigkeiten ermittelte Wahrscheinlichkeitsgerade.

Es handelt sich also mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit um eine logarithmische Normalverteilung, was durch Ergänzung des Kollektives

mit weiteren Normalfällen noch verdeutlicht werden könnte.

Die logarithmische Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung ergab bei diesem Normalkollektiv folgende Absolutmengen GS (1.+ 2.+ 3. Fraktion):

	2 σ	1 σ	$\bar{x}$	1 σ	2 σ	
log	3,1279	3,2882	3,4485	3,6088	3,7691	SD = 0,1603
num	1343	1942	2808	4062	5874	μmol

Die GS-Konzentration in der 1. Fraktion (20 min) betrug im Mittel 22,4 $\mu\text{mol/ml}$, 1 σ -Bereich 15,4 - 32,4 $\mu\text{mol/ml}$, 2 σ -Bereich 7,7 - 64,8 $\mu\text{mol/ml}$.

4.2 Normalkollektiv, GS-Menge, Gallefluß und Pankreassekretion

4.2.1 GS - Bilirubin - Gallefluß

Wie schon oben erwähnt, besteht unzweifelhaft ein Zusammenhang zwischen GS-Ausscheidung der Leber und Gallefluß (31, 32, 33). Bisher wurde zur Beurteilung des Galleflusses und des Gallenblasenreflexes beim Pankreasfunktionstest neben der Saftflußmenge die Bilirubinmenge (mg%) herangezogen. Hier sollte nun untersucht werden, ob auch die GS-Menge als Parameter geeignet ist. Zwischen GS und Bilirubin fanden sich folgende Korrelationen:

Fraktionen		Korrelationskoeffizient r	Signifikanz p
1.	20 min	0,496	0,001
2.	20 min	0,744	0,0005
1.+ 2.	40 min	0,514	0,001
1.+ 2.+ 3.	60 min	0,513	0,001

Mit dieser hohen Signifikanz ist die GS-Menge als Parameter für den Gallefluß der Bilirubinmenge durchaus ebenbürtig.

Auch die Beziehung zwischen GS und Saftfluß wurde geprüft:

Fraktionen	Korrelationskoeffizient r	Signifikanz p
1.	0,276	0,1
2.	0,152	-
1.+ 2.	0,356	0,01
1.+ 2.+ 3.	0,316	0,05

Hier findet sich nur in der 1.+ 2. und 1.+ 2.+3. Fraktion eine akzeptable Korrelation, was wohl auf die störende Beimengung von Pankreassekret zurückzuführen ist.

4.2.2 GS und Pankreasenzymsekretion

In zahlreichen Untersuchungen wurde bereits festgestellt, daß zwischen Pankreassekretion und intraduodenal verabreichten GS feste Korrelationen bestehen. Auch zwischen Bilirubin und Trypsin als Parameter für die Pankreassekretion fand sich eine gute Korrelation ($r = 0,752$, $N = 62$). OTTE fand hier eine halblogarithmische Abhängigkeit (91). Entsprechend wurden im vorliegenden Normalkollektiv sowohl die Numeri, als auch die Logarithmi der GS-Mengen mit Trypsin korreliert.

Fraktionen	GS - Try		log GS - Try	
	r	p	r	p
1.	0,337	0,05	0,384	0,01
2.	0,320	0,05	0,304	0,05
1.+ 2.	0,300	0,05	0,350	0,01
1.+ 2.+ 3.	0,290	0,05	0,341	0,05

Die halblogarithmische Berechnung ergibt geringfügig bessere Korrelationen. Um das hier vorliegende Normalkollektiv direkt mit dem vorher genannten (91) vergleichen zu können, wurden auch die Bilirubin-Trypsin-Korrelationen berechnet.

Fraktionen	Bil - Try		log Bil - Try	
	r	p	r	p
1.	0,332	0,05	0,395	0,01
2.	0,448	0,01	0,397	0,01
1.+ 2.	0,318	0,05	0,369	0,01
1.+ 2.+ 3.	0,308	0,05	0,366	0,01

Hier zeigt sich zwar eine schlechtere Korrelation als beim oben genannten Kollektiv (91), aber nur ein geringfügiger Unterschied zur GS-Trypsin-Korrelation.

Nachdem Bilirubin nachweislich keinen Einfluß auf die Pankreassekretion hat (100), wurden im folgenden GS mit weiteren Pankreasenzymen korreliert, Amylase und Lipase. Diese Korrelationen waren nicht signifikant.

Allein Trypsin scheint also für die Pankreassekretion repräsentativ und somit für die Korrelation mit GS geeignet zu sein. Die Tatsache, daß die halb-logarithmisch berechneten Korrelationen fast durchwegs (siehe auch pathologische Kollektive) besser ausfallen, als die numerischen, und die gefundene logarithmische Normalverteilung der GS lassen den Schluß zu, daß es sich um eine halblogarithmische Beziehung zwischen GS und Trypsin handelt.

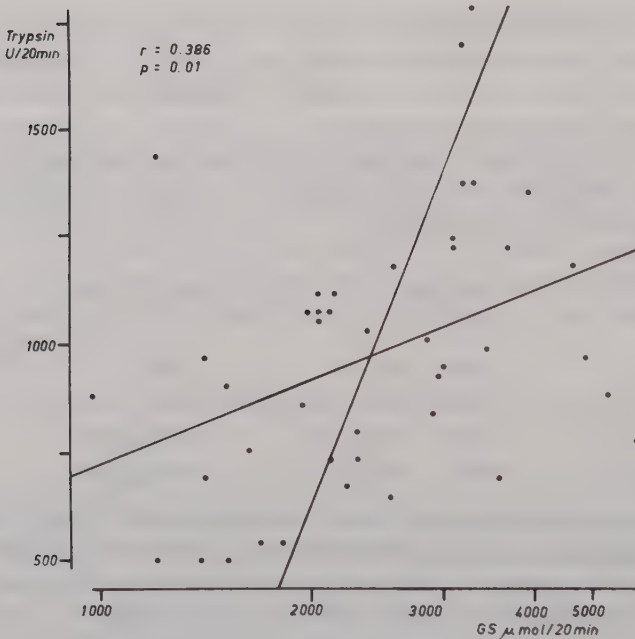


Abb. 5: Normalkollektiv: Korrelation zwischen log GS und Trypsin der
1. Fraktion, Ausschnitt aus Koordinatensystem

Bei allen abgebildeten Korrelationen handelt es sich um Ausschnitte aus Koordinatensystemen, was aus den Zahlenangaben an Abszissen und Ordinaten ersichtlich ist. Es wurden jeweils beide Regressionsgeraden eingezeichnet.

$$Y = b_{xy} (X - \bar{x}) + \bar{y}$$

$$X = b_{yx} (Y - \bar{y}) + \bar{x}$$

Daneben wurden noch bei einigen Kollektiven die Verteilung der GS-Mengen im Normbereich dargestellt.

5. Vergleich der pathologischen Kollektive mit dem Normalkollektiv

In der Annahme, daß sich verschiedene Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes auch auf die GS-Physiologie, hier beurteilt anhand der im Pankreasfunktionstest gefundenen GS-, Bilirubinmengen, Trypsinaktivität und Saftfluß, auswirken würde, wurden folgende Kollektive miteinander verglichen:

GS-Normalkollektiv mit Kollektiven

- Cholelithiasis
- Cholezystektomierte
- Chronische Pankreatitis
- Fettleber
- Leberzirrhose
- Frisches Ulcus duodeni
- Sprue
- Billroth II - Magenresezierte

Die Diagnose der pathologischen Kollektive wurde sowohl klinisch als auch mit Hilfe des Diagnosecomputers des Instituts für Medizinische Datenverarbeitung der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung, München, gesichert.

Bei allen Kollektiven wurden verglichen die Fraktionen

- | | | |
|------------|--------|---|
| 1. | 20 min | der im Pankreasfunktionstest gefundenen |
| 2. | 20 min | GS-, Trypsin-, Bilirubin- und Saftfluß- |
| 1.+ 2. | 40 min | werte. |
| 1.+ 2.+ 3. | 60 min | |

5.1 Wilcoxon-Rang-Test

Zur Untersuchung wurde bei den relativ kleinen Kollektiven der Wilcoxon-Rang-Test verwendet. Hier werden beim Vergleich von zwei Kollektiven die gemessenen Werte (z.B. GS-Menge) der Reihe nach vom kleinsten bis zum größten Wert untereinander aufgetragen. Daneben wird die Zugehörigkeit zu Kollektiv A oder B durch den entsprechenden Buchstaben gekennzeichnet. Der so erhaltene Computerausdruck liefert durch seine besondere Technik bereits eine übersichtliche graphische Darstellung der Verteilung beider Kollektive. Gleichzeitig wird der signifikante Unterschied sowohl für den einseitigen, wie für den zweiseitigen Test errechnet. Wegen der schwierigen Beurteilbarkeit zweiseitiger Teste werden in den folgenden Tabellen nur die Signifikan-

zen für den einseitigen Test angegeben, soweit es aus dem Verteilungsmuster eindeutig hervorgeht, etwaige Signifikanzen im zweiseitigen Test wurden als nicht signifikant gewertet. Keine Signifikanz mit p kleiner gleich 0,1 wird gekennzeichnet: - .

Computer: EDV der klinisch-chemischen Abteilung (Leiter: Prof. Dr. med. P.C. Scriba) der II. Medizinischen Universitätsklinik München, Programm erstellt durch cand. med. Rudolf Herndl.

5.2 Korrelationsberechnungen

Wie beim Normalkollektiv wurden auch bei den pathologischen Kollektiven GS mit Bilirubin, Trypsin, Saftfluß und in einigen Fällen auch Lipase bzw. Amylase und Bilirubin mit Trypsin korreliert. Auch hier wurde der oben genannte Computer verwendet.

5.3 Cholelithiasis

Hier wurden zwei Kollektive gebildet:

- Cholelithiasis I: Diagnose durch Cholangio-Cholezystogramm und OP gesichert ($n = 21$)
- Cholelithiasis II: Im Cholangio-Cholezystogramm dringender Verdacht auf Cholelithiasis ($n = 14$)

Beide Kollektive sollten zunächst nach ihrer Gallenblasenfunktion in Bezug auf Speicherfähigkeit und Kontraktilität der Gallenblase aufgetrennt und die sich so ergebenden Gruppen gegenübergestellt werden. Zwar ergaben sich hier je nach Gallenblasenfunktion Unterschiede, die aber auf Grund der geringen Fallzahl nicht signifikant waren. Eine Unterteilung beider Kollektive nach Gallenblasenfunktion brachte folgendes Ergebnis:

	Cholelithiasis I	Cholelithiasis II
Absolut normale Gallenblasenfunktion	23,8 %	21,4 %
Verminderte Kontraktilität	19,0 %	28,6 %
Eingeschränkte Speicherfähigkeit	19,0 %	14,2 %
Kontraktilität und Speicherfähigkeit eingeschränkt	38,1 %	35,7 %

Nur ca. 22 % verhalten sich wie das Normalkollektiv, der Ausfall der folgenden Testergebnisse dürfte also wesentlich durch die gestörte Gallenblasen-

funktion der übrigen Fälle beeinflusst sein.

Wilcoxon-Rang-Teste:

Bei beiden Kollektiven sind die GS-Mengen gegenüber dem Normalkollektiv in der 1., 1.+ 2. und 1.+ 2.+ 3. Fraktion hochsignifikant vermindert ($p = 0,0005$).

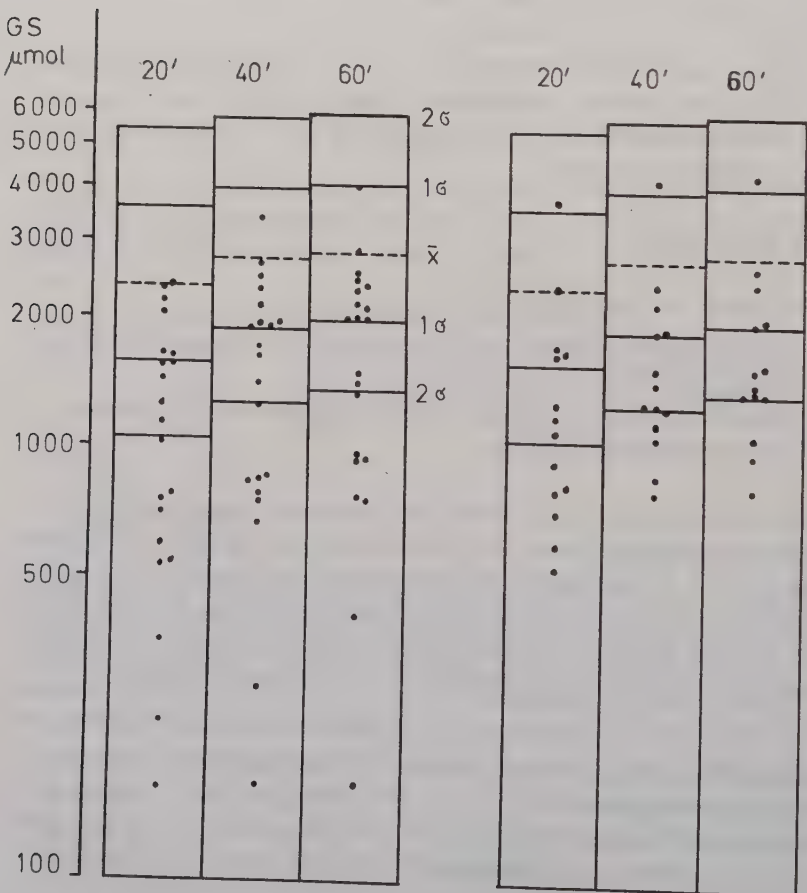


Abb. 6: Cholelithiasis I Cholelithiasis II
Verteilung der GS-Mengen im Vergleich zum Normalbereich

Die deutliche Erniedrigung der GS-Menge ist besonders ausgeprägt in der 1. Fraktion, bei Kollektiv Cholelithiasis I mehr als bei Cholelithiasis II.

Nachstehende Tabelle zeigt die prozentuale Verteilung der Gallenstein-träger in und unterhalb der zweifachen Standardabweichung des Normalbe-reiches während des Verlaufes des Pankreasfunktionstestes.

Cholelithiasis	Fraktion	3 σ	2 σ	1 σ	$\bar{x}$	1 σ	2 σ
I	1.	47,6	19,0	23,8		4,7	
	1.+ 2.	42,9	14,3	38,1		4,7	
	1.+ 2.+3.	38,1	9,5	42,8		9,5	
Cholelithiasis II	1.	42,8	21,4	21,4		7,1	7,1
	1.+ 2.	35,7	35,7	28,6			7,1
	1.+ 2.+3.	21,4	42,8	28,6			7,1

Wegen ihres fast identischen Verhaltens wurden beide Kollektive für wei-tere Untersuchungen zusammengenommen (Cholelithiasis I + II). Dabei fand sich gegenüber dem Normalkollektiv auch für die Bilirubinmenge in der 1., 1.+ 2. und 1.+ 2.+ 3. Fraktion und für die GS-Konzentration in der 1. Fraktion eine hochsignifikante Erniedrigung ($p = 0,0005$). Die GS-Kon-zentration in der 2. Fraktion unterscheidet sich nicht signifikant. Ebenfalls erniedrigt ist die Trypsinaktivität in der 1. Fraktion mit $p = 0,005$, in 1.+ 2. mit $p = 0,025$ und in 1.+ 2.+ 3. mit $p = 0,035$. Die Volumina unterscheiden sich nicht signifikant.

Cholelithiasis I + II

Korrelationen

Fraktionen	GS - Bil		log GS - Try		log Bil - Try		GS - SF	
	r	p	r	p	r	p	r	p
1.	0,516	0,001	0,194	-	0,266	-	0,196	-
2.	0,616	0,001	0,405	0,010	0,482	0,010	0,142	-
1.+ 2.	0,512	0,001	0,242	-	0,285	-	0,173	-
1.+ 2.+ 3.	0,563	0,001	0,259	-	0,329	-	0,155	-

Sehr gut korrelieren GS mit Bilirubin, zwischen log GS bzw. log Bilirubin und Trypsin findet sich lediglich in der isolierten zweiten Fraktion eine signifikante Korrelation. GS und Saftfluß korrelieren hier nicht.

Beim Kollektiv Cholelithiasis I wurden außerdem die Enzyme Trypsin, Lipase und Amylase mit log GS korreliert.

Fraktionen	log GS - Try		log GS - Lip		log GS - Amy	
	r	p	r	p	r	p
1.	0,348	0,100	0,512	0,010	0,485	0,050
2.	0,508	0,010	0,542	0,010	0,274	-
1.+ 2.	0,428	0,050	0,500	0,010	0,580	0,010
1.+ 2.+ 3.	0,453	0,050	0,507	0,010	0,570	0,010

Im Gegensatz zum Normalkollektiv korrelieren Lipase und Amylase erstaunlich gut mit log GS, ja sogar besser als Trypsin.

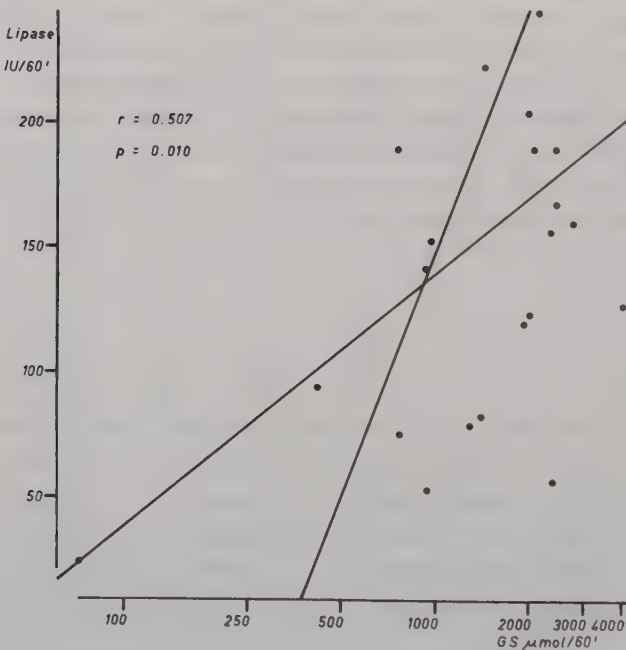


Abb. 7: Cholelithiasis I: Korrelation zwischen log GS und Lipase (1.+ 2.+ 3. Fraktion)

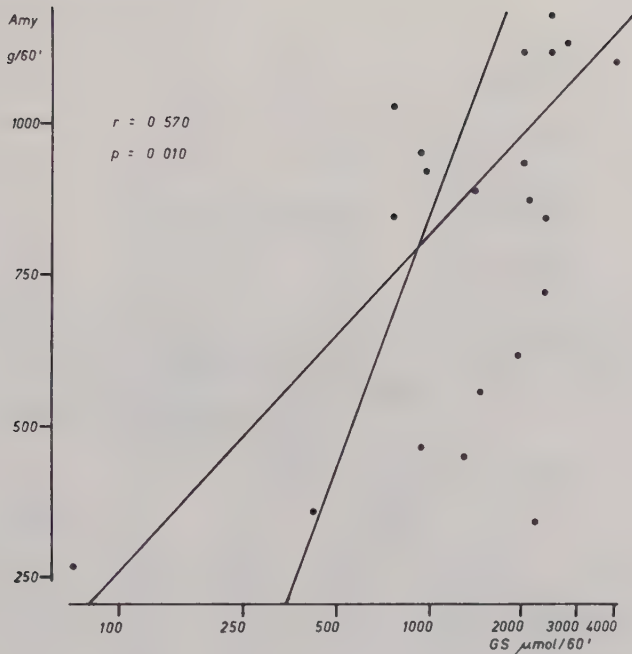


Abb. 8: Cholelithiasis I: Korrelation zwischen log GS und Amylase
(1.+ 2.+ 3. Fraktion)

5.4.1 Cholezystektomierte

Aus 117 Cholezystektomierten, die sich im Untersuchungszeitraum einem Pankreasfunktionstest unterzogen hatten, konnten 50 Patienten gewählt werden, die sowohl eine normale exkretorische Pankreassekretion als auch eine, unter Berücksichtigung der veränderten Sekretionskinetik, normale Choleresse aufwiesen. Die restlichen 67 wurden wegen Nichterfüllung obiger Kriterien oder Nebenerkrankungen ausgesondert, bzw., wie das Kollektiv Cholezystektomierte mit Pseudogallenblasenreflex ($n = 14$), getrennt untersucht.

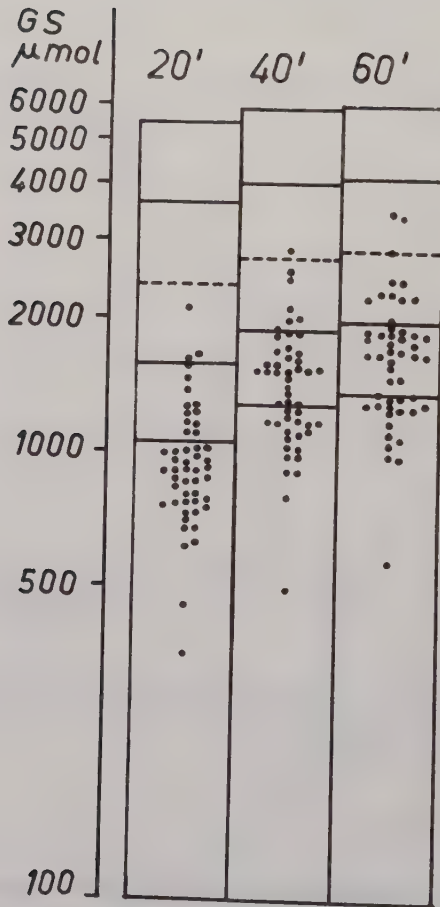


Abb. 9: Cholezystektomierte: Verteilung der GS-Mengen im Vergleich zum Normalbereich (1., 1.+ 2., 1.+ 2.+ 3. Fraktion)

Cholezystektomierte

Wilcoxon-Rang-Teste

Fraktionen	GS	Bil	Try	SF
	P	P	P	P
1.	0,0005 ↓	0,0005 ↓	0,0005 ↓	0,025 ↓
2.	0,0010 ↓	-	-	-
1.+ 2.	0,0005 ↓	0,0005 ↓	0,0050 ↓	-
1.+ 2.+ 3.	0,0005 ↓	0,0005 ↓	-	-

Aus der Tabelle wird ersichtlich, daß GS, Bilirubin und Trypsin gegenüber dem Normalkollektiv hochsignifikant erniedrigt sind. Die signifikante Verminderung des Saftflusses in der 1. Fraktion erklärt sich durch das Fehlen des Gallenblasenreflexes.

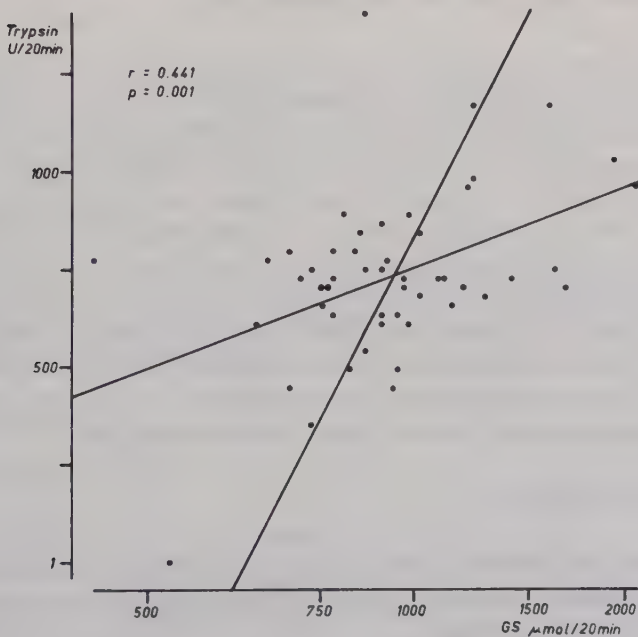


Abb. 10: Cholezystektomierte: Korrelation zwischen log GS und Trypsin (1. Fraktion)

Cholezystektomierte

Korrelationen

Fraktionen	GS - Bil		log GS - Try		log Bil - Try		GS - SF	
	r	p	r	p	r	p	r	p
1.	0,285	0,050	0,441	0,001	0,413	0,001	0,461	0,001
2.	0,475	0,001	0,396	0,010	0,383	0,010	0,480	0,001
1.+ 2.	0,208	-	0,326	0,010	0,189	-	0,412	0,001
1.+ 2.+ 3.	0,243	-	0,286	0,050	0,143	-	0,425	0,001

Auffallend sind die guten Korrelationen zwischen log GS und Trypsin, bzw. GS und Saftfluß, GS - Bilirubin und log GS - Trypsin korrelieren signifikant nur in der 1. und 2. Fraktion.

5.4.2 Cholezystektomierte mit Pseudogallenblasenreflex

Beim Kollektiv Cholezystektomierte mit Pseudogallenreflex (n = 14) handelt es sich um Patienten, bei denen nach Cholezystektomie eine Dilatation des Gallengangssystems stattgefunden hat. Auf Cholezystokinin-Secretin-Reiz hin kontrahieren sich die bis auf 1,2 cm erweiterten Gallenwege ähnlich der Gallenblase, was zu einer im Vergleich zum Kollektiv Cholezystektomierte wesentlich höheren Gallensekretion in der 1. Fraktion führt. Die Dilatation der Gallenwege darf also nicht als pathologisch, sondern kann als physiologische Anpassung nach Cholezystektomie bezeichnet werden. Zwar sind die GS-Mengen noch signifikant gegenüber dem Normalkollektiv erniedrigt, jedoch zeigt sich im Gegensatz zum Kollektiv Cholezystektomierte bereits von der 1. Fraktion an eine Normalisierung der Trypsinsekretion, was wohl auf die verbesserte Stimulation des Pankreas durch GS zurückzuführen ist.

5.5 Chronische Pankreatitis

Von 30 Patienten mit klinisch, durch Pankreasfunktionstest und durch Computer gesicherter chronischer Pankreatitis wurden 24 mit ausreichender Cholerese in dieses Kollektiv aufgenommen.

Chronische Pankreatitis

Wilcoxon-Rang-Teste

Fraktionen	GS	Bil	Try	SF
	p	p	p	p
1.	-	0,0050 ↓	0,0005 ↓	0,0005 ↓
2.	0,0125 ↑	-	0,0005 ↓	0,0005 ↓
1.+ 2.	-	0,0125 ↓	0,0005 ↓	0,0005 ↓
1.+ 2.+ 3.	-	0,0250 ↓	0,0005 ↓	0,0005 ↓

Wie zu erwarten war, ist die Trypsinaktivität stark vermindert, und, davon wohl abhängig, auch das Saftflußvolumen. Die GS-Mengen unterscheiden sich nicht signifikant vom Normalkollektiv, dagegen sind die Bilirubinmengen in fast allen Fraktionen vermindert.

Korrelationen

Zwischen log GS bzw. log Bilirubin und Trypsin und GS und Saftfluß fanden sich keine signifikanten Korrelationen, allerdings ist die Korrelation Bilirubin-GS in allen Fraktionen hochsignifikant ($p = 0,001$).

5.6 Leberzirrhose

Durch die strengen angewandten Maßstäbe ist dieses Kollektiv sehr klein geraten ($n = 13$). Es wurden nur durch Leberblindpunktion histologisch gesicherte Fälle aufgenommen.

Leberzirrhose

Wilcoxon-Rang-Teste

Fraktionen	GS	GS-Konz.	Bil	Try	SF
	p	p	p	p	p
1.	0,005 ↓	0,0005 ↓	-	-	0,0250 ↑
2.	-	-	0,05 ↑	-	0,0005 ↑
1.+ 2.	0,025 ↓	-	-	-	0,0050 ↑
1.+ 2.+ 3.	0,050 ↓	-	-	-	0,0050 ↑

Die GS-Menge ist fast durchwegs, besonders in der 1. Fraktion, vermindert, ebenfalls die GS-Konzentration in der 1. Fraktion. Bilirubinmengen und Trypsinaktivität unterscheiden sich nicht signifikant vom Normalkollektiv, dagegen ist eine deutliche Volumenhypersekretion festzustellen.

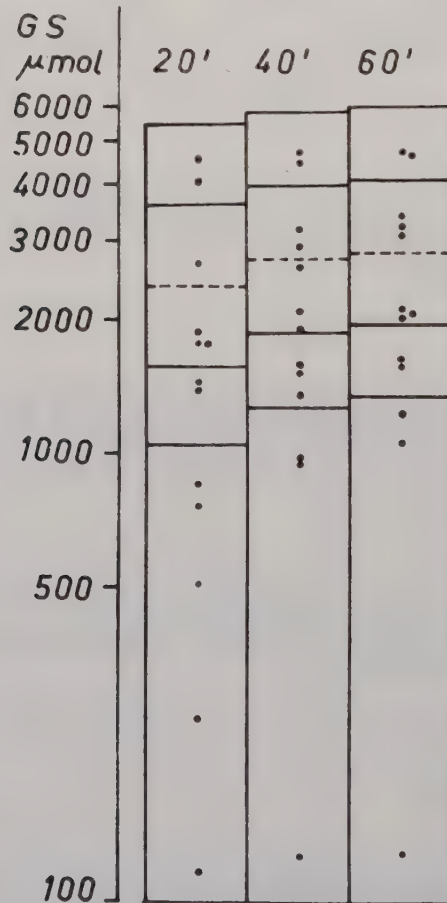


Abb. 11: Leberzirrhose: Verteilung der GS-Mengen im Vergleich zum Normalbereich. Von der 1. zur 1.+ 2.+ 3. Fraktion sich abzeichnende Verbesserung der GS-Sekretion.

Korrelationen

Zwischen log GS und Trypsin und GS und Saftfluß ergeben sich keine signifikanten Korrelationen, lediglich zwischen GS und Bilirubin in den ersten beiden Fraktionen.

5.7 Fettleber

Auch hier wurde die Diagnose durch histologische Untersuchungen von Leberstanzylindern gesichert. Die Differenzierung ergab:

Fettleber I = 11, II = 9, III = 8, insgesamt 28 Fälle.

Wilcoxon-Rang-Teste

Fraktionen	GS	GS-Konz.	Bil	Try	SF
	P	P	P	P	P
1.	0,0050 ↓	0,0005 ↓	-	0,0125 ↓	-
2.	-	-	-	-	-
1.+ 2.	0,0125 ↓		-	-	-
1.+ 2.+ 3.	0,0250 ↓		-	-	-

Hier findet sich eine noch deutlichere Abnahme der GS-Menge als bei Leberzirrhose, eine gleich niedrige GS-Konzentration in der 1. Fraktion. Daneben ist noch eine signifikante Verminderung der Trypsinaktivität in der 1. Fraktion sichtbar. Bilirubin und Saftflußvolumen unterscheiden sich nicht signifikant vom Normalkollektiv.

Fettleber

Korrelationen

Fraktionen	GS - Bil		log GS - Try		log Bil - Try		GS - SF	
	r	p	r	p	r	p	r	p
1.	0,519	0,010	0,487	0,01	0,525	0,01	0,491	0,01
2.	0,701	0,001	0,479	0,01	0,503	0,01	0,281	-
1.+ 2.	0,449	0,010	0,520	0,01	0,512	0,01	0,487	0,01
1.+ 2.+ 3.	0,431	0,010	0,472	0,01	0,447	0,01	0,408	0,05

Alle Korrelationen bis auf die Korrelation GS - Saftfluß in der 2. Fraktion sind signifikant.

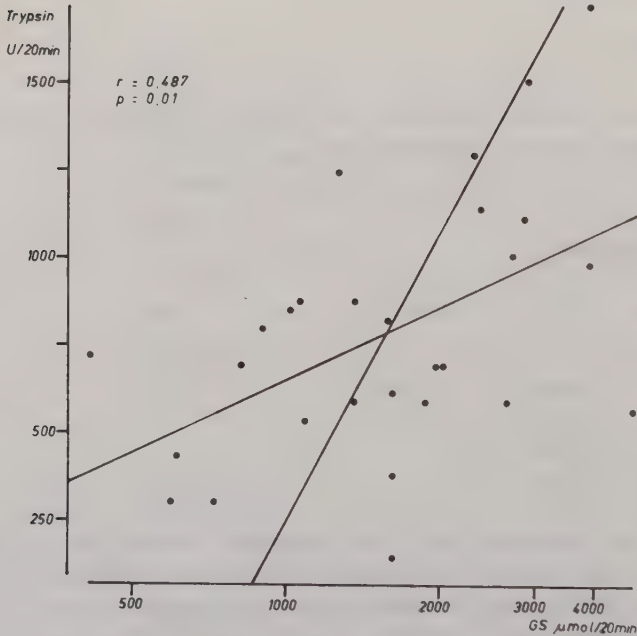


Abb. 12: Fettleber: Korrelation zwischen log GS und Trypsin in der 1. Fraktion (Ausschnitt aus Koordinatensystem)

5.8 Ulcus duodeni

Dieses Kollektiv besteht aus 14 Patienten mit gastrokopisch und teilweise zusätzlich röntgenologisch gesichertem frischem Ulcus duodeni.

Wilcoxon-Rang-Teste

GS und Trypsin unterscheiden sich nicht signifikant vom Normalkollektiv. Jedoch ist die Bilirubinmenge in der 1. ($p = 0,025$), 1.+ 2. ($p = 0,025$) und

1.+ 2.+ 3. ($p = 0,050$) Fraktion vermindert.

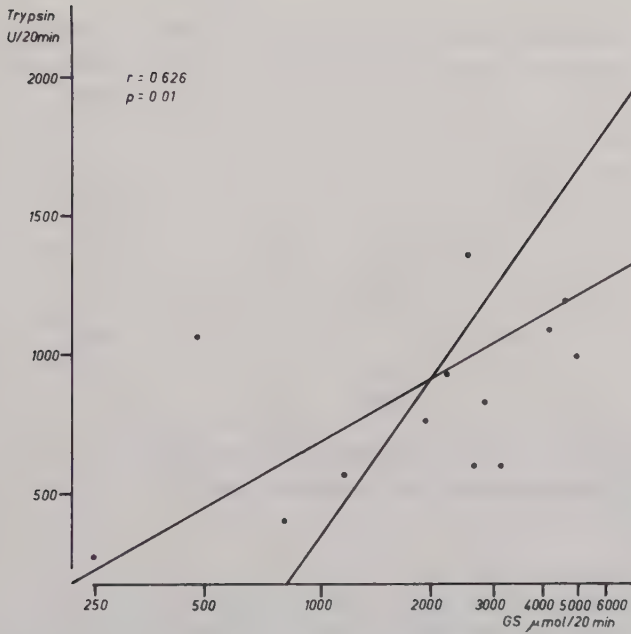


Abb. 13: Ulcus duodeni: Korrelation zwischen log GS und Trypsin in der
1. Fraktion

Ulcus duodeni

Korrelationen

Fraktionen	GS - Bil		log GS - Try		log Bil - Try		GS - SF	
	r	p	r	p	r	p	r	p
1.	0,580	0,050	0,626	0,01	0,628	0,01	0,732	0,001
2.	0,922	0,001	0,490	0,05	0,577	0,05	0,450	-
1.+ 2.	0,587	0,050	0,633	0,01	0,687	0,01	0,697	0,010
1.+ 2.+ 3.	0,688	0,010	0,613	0,01	0,682	0,01	0,646	0,010

Bei diesem Kollektiv finden sich in fast allen getesteten Größen die besten Korrelationen.

5.9 Sprue

Trotzdem diese Erkrankung relativ selten ist, konnte doch bei 11 aller hier untersuchten Patienten die Diagnose 'Einheimische Sprue' mit Sicherheit gestellt werden.

Wilcoxon-Rang-Teste

Fraktionen	GS	Bil	Try	SF
	p	p	p	p
1.	-	0,005 ↓	0,035 ↓	-
2.	-	0,125 ↓	-	-
1.+ 2.	-	0,005 ↓	0,035 ↓	-
1.+ 2.+ 3.	-	0,005 ↓	0,035 ↓	-

Bei normalen GS-Mengen und Saftflußvolumina zeigt sich eine deutliche Verminderung der Bilirubinmenge und der Trypsinaktivität.

Korrelationen

Fraktionen	GS - Bil		log GS - Try		log Bil-Try		GS - SF	
	r	p	r	p	r	p	r	p
1.	0,554	-	0,609	0,05	0,566	-	0,506	-
2.	0,805	0,001	0,471	-	0,487	-	0,310	-
1.+ 2.	0,533	-	0,591	0,05	0,543	-	0,044	-
1.+ 2.+ 3.	0,546	-	0,604	0,05	0,557	-	0,334	-

Hier finden sich zwar zwischen GS und Bilirubin, log GS und Trypsin sowie log Bilirubin - Trypsin gute Korrelationen, die aber aufgrund der geringen Fallzahl nur teilweise signifikante Bedeutung erlangen.

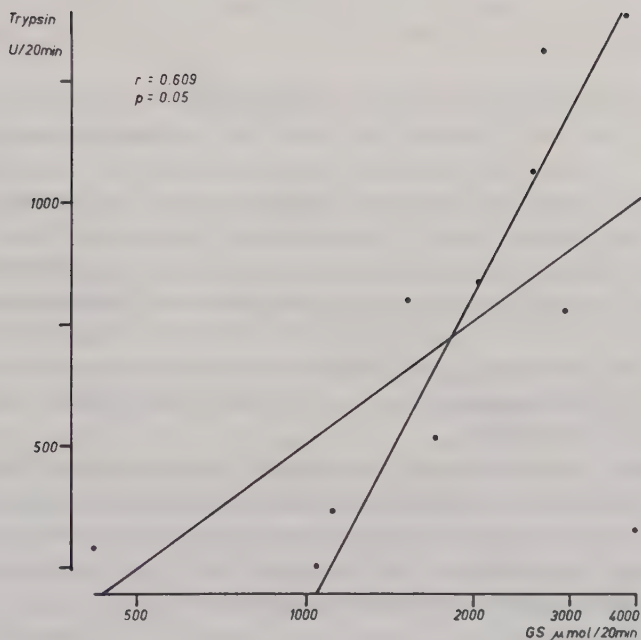


Abb. 14: Sprue: Korrelation zwischen log GS und Trypsin der 1. Fraktion
(Ausschnitt aus Koordinatensystem)

5.10 Billroth II

Zur Vervollständigung der Palette pathologischer Kollektive wurden zunächst auch Patienten nach Magenresektion (Billroth II) in diese Untersuchung aufgenommen. Es stellte sich aber heraus, daß die Ergebnisse wegen technischer Schwierigkeiten, Einbringen der Duodenalsonde in die zuführende Schlinge, so unterschiedlich waren, daß keine auch nur annähernd einheitliche Sekretionskinetik sowohl von Galle, als auch von Pankreassekret beobachtet werden konnte. Deshalb wurde auf eine eingehendere Untersuchung hier verzichtet.

6. Diskussion des Normalkollektives

6.1 Diskussion zu 4.1 Normalbereich

Die in diesem Normalkollektiv gefundene mittlere GS-Konzentration von 22,4 $\mu\text{mol/ml}$ in der 1. Fraktion, die für Gallenblasengalle repräsentativ sein soll, stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren nicht immer überein. Im Schrifttum reichen die Angaben für Normalwerte in der Gallenblasengalle von 11 bis 185 $\mu\text{mol/ml}$ (21, 77, 73, 75). Obwohl alle Autoren die gleiche Bestimmungsmethode anwendeten, kamen sie doch zu so stark differierenden Resultaten. Der Grund hierfür liegt wohl in der unterschiedlichen Versuchsanordnung. So bestimmten manche Autoren die GS-Konzentration in wesentlich kürzeren Zeiträumen nach Gallenblasenreflex als wir (20 min). Entsprechend sind auch die Absolutmengen pro Zeit mit den Ergebnissen anderer Autoren nicht direkt vergleichbar.

Optimal wäre eine individuell an die bei jedem Patienten unterschiedliche Dauer des Gallenblasenreflexes angepasste Auffangzeit des Duodenalsaftes, sichtbar an der deutlich sich vermindernenden Gallebeimengung während der Absaugung des Duodenalsekrets. Im Durchschnitt beginnt die Gallenblase etwa 40 min nach Kontraktion wieder zu dilatieren.

Am ehesten mit der in unserem Normalkollektiv gefundenen GS-Konzentration ist die bei VLAHCEVIC beschriebene vergleichbar (75). Dort wurden auch Messungen des GS-Pools vorgenommen. Dazu wird eine bekannte Menge radioaktiv markierter GS intravenös oder oral verabreicht, und in bestimmten Zeitabständen Konzentration und Aktivität der GS im Duodenalsekret gemessen (isotope dilution technique). So wurde bei Normalpersonen ein GS-Pool von $5673 \pm 1115 \mu\text{mol}$ errechnet. Das ist ungefähr die doppelte Menge der bei unserem Kollektiv nach SC-Reiz im Mittel gemessenen GS-Menge pro 60 min (2808 μmol). Das würde mit Einschränkungen bedeuten, daß im Pankreasfunktionstest nach Gallenblasenkontraktion in 60 min ca. die Hälfte des GS-Pools umgesetzt wird. (GS-Pool-Messungen wurden in unserer Untersuchung nicht vorgenommen).

Bevor die Bedingungen für die Bestimmung von GS in der Galle nicht international standardisiert werden, ist also die Messung von GS nur von Nutzen im Vergleich mit eigenen pathologischen Kollektiven. Im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren ist so bisher allein z.B. bei Cholelithiasis

die Berechnung des lithogenen Index (Anzahl der Mole Cholesterin geteilt durch Anzahl der Mole GS + Lecithin) sinnvoll, da hier der Zeitfaktor (Auffangdauer) entfällt.

6.2 Diskussion zu 4.2 Normalkollektiv: GS-Menge, Gallefluß, Pankreassekretion

Die Untersuchung der Beziehungen zwischen GS und anderen beim Pankreasfunktionstest im Duodenalsekret auftretenden Substanzen zeigte, daß die Bilirubinmenge, bisher verwendet als Parameter für Gallenblasenfunktion und Gallefluß, sehr gut mit der GS-Menge korreliert, besonders in der isolierten 2. Fraktion.

An dieser Stelle soll auf die besondere Stellung der isolierten 2. Fraktion im Ablauf des Pankreasfunktionstestes eingegangen werden. Bei einer großen Anzahl der Korrelationsberechnungen fällt die isolierte 2. Fraktion im Vergleich zur 1., 1.+ 2. bzw. 1.+ 2.+ 3. Fraktion aus dem Rahmen, sei es, daß sie besonders gut, oder vergleichsweise auch besonders schlecht korreliert. Ebenfalls recht eigentümlich verhält sich die 2. Fraktion bei den Wilcoxon-Rang-Testen (siehe 5.1 - 10). Die 2. Fraktion ist die zweite 20 min-Fraktion und damit geprägt von der nachlassenden Wirkung des SC-Reizes auf Gallenblase und Pankreas bzw. der Wirkung der ins Duodenum gelangten GS auf das Pankreas. In dieser Fraktion findet also eher eine niedrigere kontinuierliche Abgabe von Bilirubin und GS in der Galle, sogenannte Lebergalle im Gegensatz zur durch Speicherung und damit Resorption und Sekretion verschiedener Substanzen veränderter Gallenblasengalle, bzw. Pankreasenzymen statt. Je nachdem, wie weit oder ob überhaupt sich der Gallenblasenreflex bis in die 2. Fraktion auswirkt, entstehen hier über das ganze Spektrum verteilte Werte oder auch bei manchen Kollektiven zufällig sehr gute Korrelationen. Die Ergebnisse aus der 2. Fraktion sind also mit Vorsicht zu beurteilen und können im folgenden nur teilweise zur Auswertung mitherangezogen werden.

Die Korrelation GS-Saftfluß ergab nur in der 1.+ 2. und 1.+ 2.+ 3. Fraktion ein befriedigendes Ergebnis, was sich durch die störende Beimengung von Pankreassekret zum Gallevolumen erklären läßt. Trotzdem fanden sich bei einigen Kollektiven (siehe dort) so gute Korrelationen, wie sie von anderen Autoren (31, 32, 33) bei alleiniger Drainage des Ductus choledochus beschrieben wurden.

Die gute, nur geringfügig gegenüber log Bilirubin-Trypsin verschlechterte

Korrelation log GS-Trypsin und die schon oben erwähnte sehr gute Korrelation zwischen GS und Bilirubin sprechen für die halblogarithmische Beziehung zwischen GS als Parameter für den Gallefluß und Trypsin als Maßstab für die Pankreasenzymsekretion, bzw. die Stimulation der exkretorischen Pankreassekretion durch ins Duodenum gelangte GS. Auch bei fast allen pathologischen Kollektiven zeigten sich derartige positive Korrelationen zwischen log GS und Trypsin. Freilich sind die Korrelationen nicht so signifikant wie die nach intraduodenaler Verabreichung abgemessener Mengen Rindergalle oder einzelner GS (91, 92, 93, 94), aber schließlich handelt es sich ja hier um die Messung des endogenen Galleflusses in einem biologischen System mit allen physiologischen individuellen Schwankungen.

Dies berücksichtigend beweist das hier gefundene Ergebnis eine Stimulation der Pankreasenzymsekretion durch die ins Duodenum ausgeschiedenen endogenen GS. Allerdings hat die hier durchgeführte Untersuchung keinen Aufschluß geben können über die Vermittlung des Reizes 'GS-Gehalt im Duodenum' auf die Pankreassekretion (Hormonliberierung oder nervale Mechanismen).

7. Diskussion der pathologischen Kollektive

7.1 Diskussion zu 5.3 Cholelithiasis

Wie schon in 1.4, die lithogene Galle, erwähnt, führt die Sekretion von mit Cholesterin übersättigter Galle zur Steinbildung. Gleichzeitig ist in solchen Fällen fast immer der absolute und auch prozentuale Anteil der GS an den in die Galle sezernierten Lipiden vermindert (71, 72). Besonders deutlich zeigt sich das in der 1. Fraktion (20 min), wo 47,6 % der Fälle in ihren GS-Werten beim Kollektiv Cholelithiasis I (durch Röntgen und OP gesichert) unterhalb des 2 σ Bereiches liegen, beim Kollektiv Cholelithiasis II (röntgenologisch dringender Verdacht auf Cholelithiasis) immerhin noch 42,8 %. Der Anteil unterhalb des 2 σ Bereiches verringert sich im Verlauf des Pankreasfunktionstestes bis zur 1.+ 2.+ 3. Fraktion (60 min) auf 38,1 bzw. 21,4 %. Hier scheint die 1. Fraktion am aussagekräftigsten in Bezug auf die GS-Menge zu sein.

Der von METZGER et al. (98) erstmals beschriebene lithogenic index (Mole Cholesterin geteilt durch Mole GS und Mole Lecithin, ein lithogener Index von 1 besagt, daß die Galle mit Cholesterin gesättigt ist, liegt der Quotient über 1, ist die Galle übersättigt und somit lithogen) als Gradmesser für die Lithogenität der Galle wurde hier nicht bestimmt, da keine Messungen von Cholesterin und Lecithin im Duodenalsaft vorgenommen wurden. Ein positiver lithogener Index wurde neben Cholelithiasis auch bei Normalpersonen nach längerem Fasten, Adipositas, Leberzirrhose und Dünndarmerkrankungen bzw. -resektion festgestellt (61, 73, 75, 76, 77). Die lithogene Galle begünstigt hier ein Steinleiden, führt aber nicht notwendig in jedem Fall dazu. Die Berechnung des lithogenen Index führt also noch nicht zu einem voll befriedigenden Ergebnis im Hinblick auf die Cholelithiasis. Die hier vorgenommene einfachere alleinige Bestimmung der GS bei Cholelithiasis zeigte immerhin eine hoch signifikante Erniedrigung unterhalb des 2 σ Bereiches in 47,6 %, unterhalb des 1 σ Bereiches in 66,6 % und unterhalb des Mittelwertes des Normalkollektives in 90,4 % der Fälle. Die pathologische GS-Sekretion ist hier sicher bis auf die ca. 22 % der Fälle, die sich nicht vom Normalkollektiv unterscheiden, auf die mehr oder weniger gestörte Gallenblasenfunktion zurückzuführen, was in 5.3 ausführlich dargestellt wurde.

Dies wirkt sich auch in den Korrelationsberechnungen aus.

Beim zusammengefaßten Kollektiv Cholelithiasis I + II ergaben sich nur in

in der isolierten 2. Fraktion zwischen GS und Bilirubin, log GS und Trypsin bzw. log Bilirubin und Trypsin signifikante Korrelationen. Das ist leicht erklärbar, denn nur in der 2. Fraktion unterscheiden sich die GS- und Trypsin-Mengen nicht signifikant vom Normalkollektiv. Die Trypsin-Menge ist in den übrigen Fraktionen signifikant vermindert, wieder ein Hinweis für die mangelhafte Stimulation des Pankreas aufgrund der erniedrigten GS, allerdings nicht so ausgeprägt wie die GS-Menge, so daß sich keine signifikanten Korrelationen ergeben können.

Die außerdem beim Kollektiv Cholelithiasis I berechneten Korrelationen log GS-Trypsin, log GS-Lipase und log GS-Amylase zeigten im Gegensatz zum Normalkollektiv besonders gute Korrelationen zwischen log GS-Lipase und log GS-Amylase, ein bisher nicht erklärbarer, möglicherweise wegen des kleinen Kollektives zufällig entstandener und nicht überzubewertender Befund.

7.2.1 Diskussion zu 5.4.1 Cholezystektomierte

Untersuchungen der Zusammensetzung der Galle vor und nach Cholezystektomie haben bisher noch nicht zu einheitlichen Ergebnissen geführt. So fanden die Arbeitsgruppen um SIMMONS (101), SHAFFER (102) und HEPNER (103) nach Cholezystektomie eine Normalisierung der Zusammensetzung der Galle und damit assoziiert (104) eine Normalisierung des GS-Pools, während ADLER (105) und BELL (106) keine verminderte Lithogenität der Galle nach Cholezystektomie feststellen konnten.

Bei unserem Kollektiv fand sich in allen Fraktionen eine hochsignifikante Verminderung der GS- und Bilirubinmengen. Diese Ergebnisse bestätigen die 1973 hier durchgeführten Bilirubinmessungen nach Cholezystektomie (107), wobei der signifikante Unterschied beim jetzigen Kollektiv noch deutlicher hervortritt. Auch die 1973 gefundene herabgesetzte Pankreasenzymsekretion, beurteilt an der Trypsinmenge, in der 1. und 1.+ 2. Fraktion, aber Normalisierung in der letzten Fraktion steht mit der jetzigen Untersuchung im Einklang.

GS und Bilirubin korrelieren nur in der 1. und 2. Fraktion, entsprechend log Bilirubin und Trypsin, wogegen log GS mit Trypsin in allen Fraktionen gut korreliert. Hier zeigt sich ein Bruch in dem sonst so oft parallelen Verhalten von Bilirubin und GS. Die GS-Bestimmung scheint als Parameter

für den Gallefluß doch genauer und der Bilirubinmessung überlegen zu sein. GS und Saftfluß korrelieren erstaunlich gut, wahrscheinlich bedingt durch den bei fehlendem Gallenblasenreflex mehr kontinuierlichen Saftfluß.

Unsere Ergebnisse lassen keine Aussage über eine etwaige Reduktion des GS-Pools nach Cholezystektomie zu. Auch darf trotz der stark erniedrigten GS-Mengen bei diesem Kollektiv ohne weitere Untersuchung der Gallezusammensetzung nicht unbedingt auf die Produktion lithogener Galle geschlossen werden, da bei Cholezystektomierten ein geringerer aber kontinuierlicher Gallefluß vorliegt.

Immerhin läßt die im Gegensatz zum Kollektiv Cholelithiasis normalisierte Trypsinmenge in der letzten Fraktion auf einen verbesserten GS-Stoffwechsel schließen.

7.2.2 Diskussion zu 5.4.2 Cholezystektomierte mit Pseudogallenblasenreflex

Das gesondert untersuchte Kollektiv Cholezystektomierte mit Pseudogallenblasenreflex wies in der 1. Fraktion wesentlich höhere GS-Werte als das Kollektiv Cholezystektomierte und gegenüber dem Normalkollektiv nur noch schwach erniedrigte Werte auf. Die in allen Fraktionen völlig normale Trypsin-Sekretion ist wohl auf die hier fast normale GS-Sekretion zurückzuführen und beweist wiederum die Stimulierbarkeit des Pankreas durch GS.

7.3 Diskussion zu 5.5 Chronische Pankreatitis

Bei im Normalbereich liegenden GS zeigte sich, wie zu erwarten war, eine extreme Erniedrigung der Trypsinmengen und entsprechend auch der Volumina in allen Fraktionen. So fanden sich zwischen log GS bzw. Bilirubin und Trypsin und zwischen GS und Volumen keine signifikanten Korrelationen. Die erniedrigten Bilirubinnmengen wären als Hinweis auf eine gestörte Gallenblasenfunktion deutbar, stehen aber in Widerspruch zu der normalen GS-Sekretion.

Die stark verminderte Pankreasenzymsekretion macht deutlich, daß die GS, die ja im Normalbereich liegen, wohl auf Grund der fortgeschrittenen Schädigung des Erfolgsorgans keinen stimulierenden Effekt mehr haben.

7.4 Diskussion zu 5.6 Leberzirrhose

Bei diesem sehr kleinen Kollektiv fand sich eine signifikante Erniedrigung der GS-Menge in der 1. Fraktion, aber Verbesserung der GS-Sekretion in der 1.+ 2. und 1.+ 2.+ 3. Fraktion und eine hochsignifikante Verminderung der GS-Konzentration in der 1. Fraktion. Auch hier ergab sich kein paralleles Verhalten zwischen GS und Bilirubin. Obwohl Bilirubin gegenüber dem Normalbereich nicht erniedrigt ist, korrelieren die beiden 1. Fraktionen signifikant. Die normale Bilirubinmenge entsteht durch die verminderte Konjugationsfähigkeit der zirrhotischen Leber und dem damit vermehrten Anfall von freiem Bilirubin (75). BODE et al. (74) fanden bei 12 an Leberzirrhose Erkrankten eine signifikante Verminderung der GS-Konzentration und führten sie auf die wohl gestörte Gallenblasenfunktion zurück. In der hier vorliegenden Untersuchung wurde weiter differenziert, so daß sich unter den 13 Patienten nur 5 mit total gestörter Gallenblasenfunktion fanden, von denen wiederum nur 3 unterhalb des GS-Normbereiches lagen, die übrigen Zirrhotiker wiesen eine normale Gallenblasenkontraktion mit allerdings teilweise gestörter Speicherfunktion auf, die sich aber auf die sezernierte GS-Menge nur in einem Fall auswirkte. Es ist bekannt, daß die zirrhotisch-veränderte Leber nicht in der Lage ist, rückströmende GS ähnlich vollständig wie eine normale Leber aus dem Plasma zu extrahieren. So steigen bei Zirrhotikern nach intraduodenaler Verabreichung von GS die Serumspiegel weit über die Norm an (75).

Unsere Ergebnisse sprechen dafür, daß neben der gestörten Gallenblasenfunktion auch andere Stoffwechselvorgänge, wie GS-Extraktion aus dem Plasma, GS-Synthese und GS-Ausscheidung durch die allgemeine Zellschädigung der zirrhotischen Leber gestört sind, möglicherweise auch durch einen negativen Feedback-Mechanismus auf die GS-Synthese aufgrund der erhöhten Serumkonzentration (75).

Die Trypsin-Sekretion unterscheidet sich trotz erniedrigter GS nicht signifikant vom Normalkollektiv. Außer zwischen GS und Bilirubin in den ersten beiden Fraktionen ergaben sich zwischen Bilirubin, GS, Trypsin und Saftfluß keine signifikanten Korrelationen. Auffallend ist die signifikante Erhöhung des Saftflußvolumens, die auch schon von anderen Autoren beschrieben wurde (108, 109). TURNBERG et al. erklärten die hohe Volumensekretion durch die verzögerte Katabolisierung des Sekretins in der zirrhotisch veränderten Leber (93). Neueste Untersuchungen haben aber

gezeigt, daß Sekretin und auch Cholezystokinin sehr wirksam durch die Niere eliminiert werden (110). GOEBELL et al. halten die Volumenhypersekretion für den Effekt einer bei Lebererkrankungen erhöhten Ansprechbarkeit des Gallenblasenepithels auf das hydrocholeretisch wirksame Sekretin, nach dem sie bei Zirrhotikern meist eine verminderte Bicarbonatsekretion, die ja mit dem Volumen korreliert, fanden, so daß das Pankreas nicht Ursache der Volumenhypersekretion sein könne (109). Eine andere Erklärung wäre aus experimentellen Untersuchungen von KUROYANAGI et al. herzuleiten. Dort konnte bei Hunden die Pankreassekretmenge nach Sekretinreiz durch intravenöse Injektion von GS noch erheblich gesteigert werden (111). Möglicherweise bewirken die hohen Serumspiegel beim Zirrhotiker einen Anstieg der Sekretinwirkung auf das Pankreas.

Bei diesem Kollektiv konnte keine Einschränkung der Pankreasenzymsekretion festgestellt werden, so daß die Ergebnisse von KUROYANAGI hier eher zutreffen.

7.5 Diskussion zu 5.7 Fettleber

Dieses Kollektiv beinhaltet verschiedene Stadien der Leberverfettung, Fettleber I = 11, II = 9, III = 8 Fälle. Wie bei der Leberzirrhose fanden sich bei normalen Bilirubinwerten stark verminderte GS-Mengen und eine hochsignifikant verminderte GS-Konzentration in der 1. Fraktion, daneben aber auch eine Verminderung der Trypsinaktivität in der 1. Fraktion. Das Saftflußvolumen lag im Normalbereich. Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß, bei in manchen Fällen wohl auch gestörter Gallenblasenfunktion, den GS-Stoffwechsel betreffend, bereits bei Verfettung der Leber ein ähnlicher Leberschaden besteht wie bei Leberzirrhose. Im Gegensatz zum vorigen Kollektiv waren die Korrelationen GS-Bilirubin, log GS-Trypsin, log Bilirubin-Trypsin und GS-Saftfluß signifikant, teilweise sogar höher als beim Normalkollektiv.

7.6 Diskussion zu 5.8 Ulcus duodeni

Bei diesem Kollektiv handelte es sich um 14 Patienten mit frischem Ulcus duodeni. Es fanden sich außer einer Erniedrigung der Bilirubinmengen in allen drei Fraktionen keine Abweichungen vom Normalkollektiv. Die Erniedrigung des Bilirubins bei normalen GS-Mengen ist derzeit nicht erklärbar.

Erstaunlicherweise fanden sich bei diesem kleinen Kollektiv in fast allen getesteten Größen die besten Korrelationen dieser Untersuchung. Die Korrelationskoeffizienten sind fast durchwegs höher als beim Normalkollektiv, allerdings erreichen die Signifikanzen der geringen Fallzahl wegen nur das Niveau des Normalkollektivs. Das Kollektiv Ulcus duodeni verhält sich also fast wie das Normalkollektiv. Verschiedene Autoren (102) haben diese einmalige Chance wahrgenommen, anlässlich einer Magenoperation intraoperativ Gallenblasengalle zu gewinnen, die als Normalgalle gewertet wurde.

Auch wenn sich statistisch praktisch kein Unterschied zum Normalkollektiv ergab, möglicherweise wegen der geringen Fallzahl, fanden sich doch bei näherer Betrachtung des Kollektivs ($n = 14$) 4 Fälle, die sich in Bezug auf GS, Bilirubin oder Trypsinsekretion nicht normal verhielten. Außerdem dürfte bei einem Teil der Fälle doch eine mehr oder weniger ausgeprägte Duodenitis vorgelegen haben. So erscheint die uneingeschränkte Einbeziehung an Ulcus duodeni Erkrankter in das Normalkollektiv, wie sie teilweise gehandhabt wird, doch ein wenig fragwürdig.

7.7 Diskussion zu 5.9 Sprue

Die einheimische Sprue ist eine häufig im Duodenum lokalisierte Erkrankung, was den hier verminderten Effekt der GS auf das Pankreas, gemessen an der signifikant verminderten Trypsinsekretion erklären könnte. Das weniger oft befallene Ileum ist meist noch zur vollen Resorption der GS befähigt. Infolgedessen fanden sich hier normale GS-Mengen. Die Bilirubinwerte waren aus nicht einsehbarem Grunde erniedrigt. Das Volumen unterschied sich nicht signifikant vom Normalkollektiv.

7.8 Diskussion der GS-Wirkung auf das Pankreas bei gleichzeitiger Betrachtung aller Kollektive

FORELL und Mitarbeiter bewiesen 1965 die Stimulierbarkeit des Pankreas durch intraduodenale Verabreichung von Rindergalle und verschiedenen gereinigten GS beim Menschen (92). Dann stellten sie auch die Beziehung zwischen Pankreasenzymsekretion und Bilirubin als Parameter für den endogenen Gallefluß her. Nachdem Bilirubin keinen Einfluß auf die Pankreassekretion hat, erschien es natürlich, als Weiterführung der o.g. Studien die Abhängigkeit der Pankreasenzymsekretion von der endogenen GS-Sekretion zu untersuchen.

Normale GS-Sekretion nach Secretin-Cholezystokinin-Reiz fand sich bei den Kollektiven Chronische Pankreatitis, Ulcus duodeni und Sprue. Die Korrelationen zwischen log GS und Trypsin waren bei Ulcus duodeni und Sprue signifikant, bei Chronischer Pankreatitis infolge der stark eingeschränkten Enzymsekretion nicht. Unter den Kollektiven mit verminderter GS-Sekretion ergaben sich keine signifikanten Korrelationen bei Cholelithiasis I + II und Leberzirrhose, wohl aber bei Fettleber und Cholezystektomierten, bedingt durch die ebenfalls erniedrigte Trypsin-Sekretion.

Für die verminderte GS-Sekretion ist bei diesen Kollektiven eine gestörte Gallenblasenfunktion oder verminderte GS-Syntheseleistung der Leber verantwortlich.

Den Einfluß der GS auf die Pankreassekretion veranschaulicht der Vergleich der Kollektive Cholelithiasis, Cholezystektomierte und Cholezystektomierte mit Pseudogallenblasenreflex.

Während bei Cholelithiasis GS- und Trypsin-Sekretion noch starke eingeschränkt sind, zeigt sich bei den Cholezystektomierten bereits eine Verbesserung der Trypsin-Sekretion in der 1.+ 2. und sogar eine Normalisierung in der 1.+ 2.+ 3. Fraktion, was wohl auf den verbesserten GS-Stoffwechsel zurückzuführen ist. Schließlich findet sich bei den Cholezystektomierten mit Pseudogallenblasenreflex, deren GS-Sekretion nur noch unwesentlich unter der des Normalkollektivs liegt, eine völlig normale Pankreasenzymsekretion.

Die guten Korrelationen zwischen log GS und Trypsin bei fast allen Kollektiven und die mit Erhöhung der GS-Sekretion einhergehende Verbesserung der Pankreasenzymsekretion scheinen Beweis genug für die Stimulation des Pankreas durch endogene GS zu sein.

8. Zusammenfassung

- Die enzymatische Bestimmung der Gallensäuren ist eine relativ einfache und ausreichend genaue Methode für die Routineuntersuchung beim Pankreasfunktionstest, wobei sich schon die alleinige Bestimmung der 1. Fraktion (20 min), in der ja die Hauptmenge an Gallensäuren und Pankreasenzymen sezerniert wird, als so aussagekräftig erwiesen hat, daß auf die Bestimmung der weiteren zwei Fraktionen unter Umständen verzichtet werden könnte.
- Die gefundenen endogenen Gallensäure-Mengen des Normalkollektivs verteilen sich logarithmisch normal.
- Gallensäuren und Bilirubin als Parameter für den Gallefluß verhalten sich nicht immer parallel. Das ist verständlich, da ja die Gallensäuren gegenüber dem Bilirubin auf Grund ihrer vielfältigen physiologischen Funktionen natürlicherweise auch als Indikatoren für Leber-, Gallenblasen- und Dünndarmerkrankungen wirken. Die potentielle Änderung der Gallensäure-Werte bei diesen Störungen macht die Gallensäuren zu einem wertvolleren Parameter für den Gallefluß, als ihn das Bilirubin darstellt.
- Die Gallensäure-Mengen sind erniedrigt bei Cholelithiasis, Cholezystektomierten, Leberzirrhose und Fettleber, bedingt durch Einschränkung der Gallenblasenfunktion und/oder der Gallensäure-Syntheseleistung der Leber, während die Kollektive Chronische Pankreatitis, Ulcus duodeni und Sprue normale Gallensäure-Mengen aufweisen, die allerdings bei Chronischer Pankreatitis wegen der stark eingeschränkten Pankreasenzymsekretion nicht signifikant mit Trypsin korrelieren.
- Als Beweis für die Stimulation der exokrinen Pankreassekretion durch die endogenen Gallensäuren finden sich
 1. Bei fast allen untersuchten Kollektiven signifikante Korrelationen zwischen Gallensäuren und Trypsin als Parameter der Pankreasenzymsekretion, bzw. keine bei Kollektiven mit stark verminderten Gallensäure-Mengen.
 2. Bei verschiedenen Kollektiven eine mit Erhöhung der Gallensäure-Sekretion einhergehende Verbesserung und teilweise sogar Normalisierung der Pankreasenzymsekretion.

- Ein Zusammenhang zwischen Gallensäuren und Volumen ist bei einigen Kollektiven feststellbar, aber nicht allgemein statistisch zu sichern.

Literaturverzeichnis

- 1 Cole, P.G., Lathe, G.H., Billing, B.: *Biochem J* 57: 514 (1954)
- 2 Heirwegh, K.P.M., Hess, G.P. van, Leroy, P., Roy, F.P. van, Jansen, F.H.: *Biochem J* 120: 877 (1970)
- 3 Haslewood, G.A.D.: *Bile salts*, London, Methuen and Co Ltd (1967)
- 4 Nakayama, F.: *Quantitative Microanalysis of Bile*, *J Lab Clin Med*, 69: 594 - 609 (1967)
- 5 Danielsson, H., Tschen, T.T.: *Steroid metabolism in metabolic pathways*, ed 3, Greenberg, D.M. (ed), New York, Academic Press, vol 2 (1968)
- 6 Danielsson, H.: Mechanism of bile acid formation, in Schiff, L., Carey, J.B., Dietschy, J.M. (eds): *Bile salt metabolism*, Springfield, III, Charles C. Thomas, Publ (1969)
- 7 Myant, M.S.: Hormonal control of cholesterol metabolism, in Bittar, E.E., Bittar, N. (eds): *The biological basis of medicine*, New York, Academic Press, vol 5 (1968)
- 8 Mosbach, E.H.: Hepatic synthesis of bile acids, *Arch Intern Med* 130 (1972)
- 9 Nicolau, G., Shefer, S., Salen, G. and Mosbach, E.H.: Hepatic 3-hydroxyl-3-methylglutaryl CoA reductase and cholesterol 7 α -hydroxylase in man, *GE* 64: 887 (1973)
- 10 Dowling, R.H.: The enterohepatic circulation *GE* 62: (1972)
- 11 Rudmann, D., Kendall, F.E.: Bile acid content of human serum: II. The binding of cholanic acids by human plasma proteins, *J Clin Invest* 36: 538 - 542 (1957)
- 12 Ostrow, J.D., Schmid, R., Samuelson, D.: The protein binding of C^{14} -bilirubin in human and murine serum, *J Clin Invest* 42: 1286 - 1299 (1963)
- 13 Baker, K., Bradley, S.E.: Binding of sulphobromophthalein (BSP) by plasma albumin: Its role in hepatic BSP extraction, *J Clin Invest* 45: 281 - 287 (1966)
- 14 Wheeler, H.O., Cranston, W.J., Meltzer, J.I.: Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog, *Proc Soc Biol Med* 99: 11 - 14 (1958)
- 15 Cherrick, G.R., Stein, S.W., Leevy, C.M., et al.: Indocyanine green: Observations on its physical properties, plasma decay and hepatic extraction, *J Clin Invest* 39: 592 - 600 (1960)
- 16 Winkler, K., Gram, C.: Models for description of the BSP elimination curves in man after single injections, *Acta Med Scand* 169: 263 - 272 (1961)
- 17 Hunton, D.B., Bollman, J.L., Hoffman, H.N.: The plasma removal of indocyanine green and sulfobromophthalein: Effect of dosage and blocking agents, *J Clin Invest* 40: 1648 - 1655 (1961)
- 18 O'Maille, E.R.L., Richards, T.G., Short, A.H.: The influence of conjugation of cholic acid on its uptake and secretion: Hepatic extraction of taurocholate and cholate in the dog, *J Physiol* 189: 337 - 350 (1967)
- 19 Pratt, E.B., Burdick, F.D., Holmes, J.H.: Measurements of liver blood flow in an anesthetized dog using the BSP dye method, *Am J Physiol* 171: 471 - 478 (1952)
- 20 Frosch, B., H. Wagner: Quantitative determination of conjugated bile acids in serum in acute hepatitis, *Nature (Lond.)* 213: 404 (1967)

- 21 Franz, B., J.Ch. Bode: Total plasma bile acid concentration in chronic hepatitis and cirrhosis: Fasting values and effect of intraduodenal bile salt administration, *Klin. Wschr.* 52: 522 (1971)
- 22 O'Maille, E.R.L., Richards, T.G., Short, A.H.: Observations on the elimination rates of single injections of taurocholate and cholate in the dog, *Quart J Exper Physiol* 54: 296 - 310 (1969)
- 23 Garbutt, J.T., Heaton, K.W., Lack, L. et al.: Increased ratio of glycine to taurine conjugated bile salts in patients with ileal disorders, *GE* 56: 711 - 720 (1969)
- 24 O'Maille, E.R.L., Richards, T.G., Short, A.H.: Acute taurine depletion and maximal rates of hepatic conjugation and secretion of cholic acid in the dog, *J Physiol* 180: 67 - 79 (1965)
- 25 Wheeler, H.O., Meltzer, J.I., Bradley, S.E.: Biliary transport and hepatic storage of sulfobromophthaleinsodium in unanesthetized dog, in normal man, and in patients with hepatic disease, *J Clin Invest* 39: 1131 - 1144 (1952)
- 26 Hanzon, V.: Liver cell secretion under normal and pathological conditions studied by fluorescence microscopy on living rats, *Act Physiol Scand* 28 (suppl 101): 1 - 268 (1952)
- 27 Levi, A.J., Gatmaitan, Z., Arias, J.M.: Two hepatic cytoplasmic protein fractions Y and Z, and their possible role in the hepatic uptake of bilirubin, BSP and other anions, *J Clin Invest* 48: 2156 - 2167 (1969)
- 28 Schanker, L.S.: Secretion of organic compounds in bile, in handbook of physiology, Washington DC, *Am Physiol Soc* 5: 2433 - 2449 (1968)
- 29 Ostrow, J.D.: Absorption by the gallbladder of bile salts, BSP and iodipamide, *J Lab Clin Med* 74: 482 - 494 (1969)
- 30 O'Maille, E.R.L., Richards, T.G., Short, A.H.: Factors determining the maximal rate of organic anion secretion by the liver and further evidence on the hepatic site of action of the hormone secretin, *J Physiol* 186: 424 - 438 (1966)
- 31 Priesig, R., Cooper, H.L., Wheeler, H.O.: The relationship between taurocholate secretion rate and bile production in the unanesthetized dog during cholinergic blockade and during secretin administration, *J Clin Invest* 41: 1152 - 1162 (1962)
- 32 Sperber, I.: Biliary excretion of organic anions and its influence on bile flow, in Taylor, W. (ed): *The biliary system*, Oxford, England, Blackwell: 457 - 467 (1965)
- 33 Javitt, N.B., Emerman, S.: Effect of sodium tauroolithocholate on bile flow and bile acid secretion, *J Clin Invest* 47: 1002 - 1014 (1968)
- 34 Sperber, I.: Secretion of organic anions in the formation urine and bile, *Pharmacol Rev* 11: 109 - 134 (1959)
- 35 Sperber, I.: Biliary excretion and choleresis, in *Proc first intern Pharmacol Meeting*, Oxford, England, Pergamon press, 4: 137 - 143 (1963)
- 36 Ivy, A.C.: The applied physiology of bile secretion and bile salt therapy, *JAMA* 117: 1151 - 1154 (1941)
- 37 Leuschner, U., Czygan, P., Stiehl, A., Frankfurt, 81. Tagung der Dt. Gesellschaft für Innere Medizin, Heidelberg 1975: Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Toxizität von sulfatierter und nichtsulfatierter Lithocholsäure
- 38 Fisher, M.M., Magnusson, R., Miyai, K.: Bile acid metabolism in mammals: I. Bile acid - induced intrahepatic cholestasis, *Lab Invest* 25: 88 - 91 (1971)

- 39 Holsti, P.: Zirrhogene Einwirkung von Gallensäureverbindungen, Naturwiss 45: 165 (1968)
- 40 Danzinger, R.G., Hofmann, A.F., Schoenfield, L.J. et al.: Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid, New Engl J Med 286: 1 - 8 (1972)
- 41 Vlahcevic, Z.R., Miller, J.R., Tarrar, J.T. et al.: Kinetics and pool size of primary bile acids in man, GE 61: 86 - 90 (1971)
- 42 Jonson, G., Sundman, L., Thulin, L.: The influence of chemically pure secretin on hepatic bile output, Act Physiol Scand 62: 287 - 290 (1964)
- 43 Jones, R.S., Grossman, M.J.: Choleretic effects of secretin and histamine in the dog, Am J Physiol 217: 532 - 535 (1969)
- 44 Jorpes, E., Mutt, V., Jonson, G. et al.: The influence of secretin and cholecystokinin on bile flow, in Taylor, W. (ed): The biliary system, Blackwell: 293 - 301 (1965)
- 45 Jones, R.S., Grossman, M.J.: Choleretic effects of cholecystokinin, gastrin, caerulein in the dog, Am J Physiol 219: 1014 - 1018 (1970)
- 46 Sweeting, J.G.: The effect of glucagon on bile and pancreatic juice, GE 52: 18 - 22 (1967)
- 47 Wheeler, H.O., Ross, E.P., Bradley, S.E.: Canalicular bile production in dogs, Am J Physiol 214: 866 - 874 (1968)
- 48 Forker, E.L.: Two sites of bile formation as determined by mannitol and erythritol clearance in the guinea pig, J Clin Invest 46: 1189 - 1195 (1967)
- 49 Wheeler, H.O., Mancusi-Ungaro, P.L.: Role of bile ducts during secretin choleresis in dogs, Am J Physiol 210: 1153 - 1159 (1966)
- 50 Forker, E.L.: Bile formation in guinea pigs: Analysis with inert solutes of graded molecular radius, Am J Physiol 215: 56 - 62 (1968)
- 51 Forker, E.L.: The effect of estrogen on bile formation in the rat, J Clin Invest 48: 654 - 663 (1969)
- 52 Erlinger, S., Dhumeaux, D., Benhamous, J.P. et al.: Effects on bile formation of inhibitors of sodium transport, Nature 223: 1276 - 1277 (1969)
- 53 Erlinger, S., Dhumeaux, D., Berthelot, P., et al.: Effect of inhibitors on sodium transport on bile formation in the rabbits, Am J Physiol 219: 416 - 422 (1970)
- 54 Dhumeaux, D., Erlinger, S., Benhamous, J.P. et al.: Effects of rose bengal on bile secretion in the rabbit: Inhibition of a bile salt independent fraction, GUT II: 134 - 140 (1970)
- 55 Kay, R.E., Entenman, C.: Stimulation of taurocholic acid synthesis and biliary excretion of lipids, Am J Physiol 200: 855 - 859 (1961)
- 56 Entenman, C., Holloway, R.J., Albright, M.L. et al.: Bile acids and lipid metabolism: II. Essential role of bile acids in bile phospholipid excretion, Arch Biochem Biophys 130: 253 - 256 (1969)
- 57 Swell, L., Bell, C.C. Jr: Influence of bile acids on biliary lipid excretion in man: Implications in gallstone formation, Am J Dig Dis 13: 1077 - 1080 (1968)
- 58 Bell, C.C. Jr, Vlahcevic, Z.R., Swell, L.: Alterations in the lipids of human hepatic bile after the oral administration of bile salts, Surg Gynecol Obstet 132: 36 - 42 (1971)
- 59 Wheeler, H.O., King, K.K.: Biliary excretion of lecithin and cholesterol in the dog, J Clin Invest 51: 1337 - 1350 (1972)
- 60 Northfield, T.C. and Hofman, A.F.: Biliary lipid output during three meals and an overnight fast, GUT 16: 1 - 17 (1975)
- 61 Redinger, R.N.: Pathophysiology of Cholelithiasis, Schweiz. med. Wschr. 104: 1673 - 1679 (1974)

- 62 Bouchier, J.A.D.: Gallstone formation, *Lancet* I: 712 (1970)
- 63 Sutor, D.J., Wooley, S.E.: A statistical survey of the composition of gallstones in eight countries, *GUT* 12: 55 - 64 (1971)
- 64 Maki, T.: Pathogenesis of calcium bilirubinate gallstone, *Ann Surg* 164: 90 - 100 (1966)
- 65 Schoenfield, L.J., Sjoval, J., Sjoval, K.: Bile acid composition of gallstones in man, *J Lab Clin Med* 68: 186 - 194 (1966)
- 66 Sampliner, R.E., Bennet, P.H., Coness, L.J., et al.: Gallbladder disease in Pima Indians. Demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography, *N Engl J Med* 283: 1358 - 1364 (1970)
- 67 Neiderhiser, D.H., Roth, H.P.: Cholesterol solubilization of solutions of bile salts plus lecithin, *Proc Soc Exp Biol Med* 128: 221 - 225 (1968)
- 68 Admirand, W.H., Small, D.M.: The physicochemical basis of gallstone formation in man, *J Clin Invest* 47: 1043 - 1052 (1968)
- 69 Tamescue, N., Juniper, K.: Concentrations of bile salts at the critical micellar concentration of human gallbladder bile, *GE* 52: 473 - 479 (1967)
- 70 Redinger, R.N., Small, D.M.: Bile composition, bile salt metabolism, and gallstones, *Arch Intern Med* 130: (1972)
- 71 Vlahcevic, Z.R., Bell, C.C. Jr, Gregory, D. et al.: Bile acid pool-size and biliary lipid composition in American female indians in the Southwest, *GE* 60: 730 (1971)
- 72 Metzger, A.L.; Adler, R., Heymsfield, S. and Grundy, S.M.: Diurnal variation in biliary lipid composition, *New Engl J Med* 288: 333 - 336 (1973)
- 73 Freeman, J.B. et al.: Analysis of gallbladder bile in morbid obesity, *Am J Surg* 129: 163 - 166 (1975)
- 74 Bode, Ch., H. Goebell and W. Kehl: Effect of CCK-PZ on bile salt secretion into the duodenal juice in patients with liver cirrhosis, *Klin. Wschr.* 49: 881 - 883 (1971)
- 75 Vlahcevic, Z.R., Yoshida, I., Jutti Judata et al.: Bile acid metabolism on cirrhosis III. Biliary lipid secretion in patients with gallstones and its relevance to gallstone formation, *GE* 64: 293 - 303 (1973)
- 76 Heaton, K.W. and Read, A.E.: Gallstones in patients with disorders of the terminal ileum and disturbed bile salt metabolism, *Brit Med J* 1969/III: 494 - 496 (1969)
- 77 Holzbach, R.T., Marsh, M., Olszewski, M., Holan, K.: Cholesterol solubility in bile. Evidence that supersaturated bile is frequent in healthy man, *J Clin Invest* 52: 1467 (1973)
- 78 Vlahcevic, Z.R., Bell, C.C. Jr, Buhac, I. et al.: Diminished bile acid pool size in patients with gallstones, *GE* 59: 165 - 173 (1970)
- 79 Shefer, S., Hauser, S., Bekersky, I. and Mosbach, E.H.: Feedback regulation of bile acid synthesis in the rat, *J Lipid Res* 10: 640 (1969)
- 80 Redinger, R.N., Strasberg, S.M. and Small, D.M.: Private biliary physiology IX, Effects of acute biliary obstruction on biliary lipid metabolism in the monkey, *Am J Physiol* (1974)
- 81 Weiss, H.J. and Dietschy, J.M.: Failure of bile acids to control hepatic cholesterolgenesis; Evidence of endogenous cholesterol feedback, *J Clin Invest* 48: 2398 - 2408 (1969)
- 82 Salen, G., Nicolau, G. and Shefer, S.: Chenodesoxycholic acid inhibits elevated hepatic HMG CoA reductase activity in subjects with gallstones, *Clin Res* 21: 522 (1973)

- 83 W.F. Caspary: Möglichkeiten der internistischen Therapie von Gallensteinerkrankungen, *Kliniker* 4, 9: 369 - 375 (1975)
- 84 aus: Stahlheber, H., Lehnert, P.: Verdauungsenzyme, Kali-Chemie AG, Hannover (1971)
- 85 Heaton, K.W.: The importance of keeping bile salts in their place, *GUT* 10: 857 - 863 (1969)
- 86 Heaton, K.W.: The role of the distal small intestine in the entero-hepatic circulation of the conjugated bile acids, MD, Thesis, University of Cambridge (1968)
- 87 Lack, L., Weiner, J.M.: In vitro absorption of bile salts by small intestine of rats and guinea pigs, *Am J Physiol* 200: 313 - 317 (1961)
- 88 Roger Lewis BM, Sherwood Gorbach MD: Modification of bile acids by intestinal bacteria, *Arch Intern Med* 130 (1972)
- 89 Samuel, P., Saypol, G.M., Meilmann, E., Mosbach, E.H., Chafizadeh, M.: Absorption of bile acids from the large bowel in man, *J Clin Invest* 47:2070 - 2078 (1968)
- 90 Norman, A.: Faecal excretion products of cholic acid in man, *Brit J Nutr* 18: 173 - 176 (1964)
- 91 Forell, M.M., Otte, M., Kohl, H.J., Lehnert, P., Stahlheber, H.P.: The influence of bile and pure bile salts on pancreatic secretion in man, *Scand J Gastroent* 6: 261 - 266 (1971)
- 92 Forell, M.M., Stahlheber, H. und Scholz, F.: Galle als Reiz der Enzymsekretion des Pankreas, *Dtsch. Med. Wschr.* 90: 1128 - 1132 (1965)
- 93 Turnberg, L.A., Gordon, G.: Bile salt secretion in cirrhosis of the liver, *GUT* 11: 126 (1970)
- 94 Patrick Robberecht, M.D., Ph. D., Michel Cremer, M.D., André Vandermeers, Ph. D., Marie-Claire Vandermeers-Piret, Ph.D., Peter Cotton, M.D., M.R.C.P., Phillipe de Neef and Jean Christophe, M.D., Ph. D.: Pancreatic secretion of total protein and of three hydrolases collected in healthy subjects via duodenoscopic cannulation, *GE* 69: 374 - 379 (1975)
- 95 Otte, M., Stahlheber, H., Zoelch, M. und Forell, M.M.: Pankreassekretion des Menschen nach Stimulation mit Cholezystokinin/Pankreozymin, Secretin und Galle; Methodik und Normalwerte, *Klin. Wschr.* 51: 915 - 920 (1973)
- 96 Hurlock, B., Talalay, P.: *Proc Soc Exp Biol Med* 93: 560 (1956)
- 97 Iwata, T. and Yamasaki, K.: Enzymatic determination and Thin-layer chromatography of bile acids in blood, *J Biochem* 56: 424 (1964)
- 98 Metzger, A.L., Heymsfield, S., Grundy, S.M.: The lithogenic index - a numerical expression for the relative lithogenicity of bile, *GE* 62: 499 (1972)
- 99 Mayer, D., Haindl, H., Koss, F.W., Lamprecht, W.: Enzymatische Bestimmung von Gallensäuren in Körperflüssigkeiten und Geweben, in Hans Ulrich Bergmeyer: Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie / Weinheim (1968)
- 100 Stahlheber, H.: Persönliche Mitteilung
- 101 Simmons, F., Ross, A.P.J., Bouchier, I.A.D.: Alterations in hepatic bile composition after cholecystectomy, *GE* 63:466 - 471 (1972)
- 102 Shaffer, E.A., Braasch, J.W. and Small, D.M.: Bile composition at and after surgery in normal persons and patients with gallstones; Influence of cholecystectomy, *New Engl J Med* 287: 1317 - 1322 (1972)
- 103 Hepner, G.W., Hofmann, A.F., Klein, P.D.: Altered bile acid metabolism in cholecystectomized patients (abstr.), *GE* 64: 165 (1973)
- 104 Vlahcevic, Z.R., Bell, C.C. Jr., Gregory, D.H., et al.: Relationship of bile acid pool size to the formation of lithogenic bile in female Indians of the Southwest, *GE* 62: 73 - 83 (1972)
- 105 Adler, Ronald D., M.D., Ph. D., Allan L. Metzger, M.D., Scott M. Grundy, M.D., Ph. D.: Biliary lipid secretion before and after cholecystectomy in american Indians with cholesterol gallstones, *GE* 66: 1212 - 1217 (1974)

- 106 Bell, C.C. Jr., Almond, H.R., Vlahcevic, Z.R. et al.: The effect of cholecystectomy on bile acid pool size, kinetics, and biliary lipid composition in patients with cholesterol gallstones (abstr.) GE 64: 879 (1973)
- 107 Forell, M.M., Otte, M., Lechelt, B., Roder, O., Stahlheber, H., Thurmayr, G.R. and Thurmayr, R.: Einfluß der Cholezystektomie auf die exkretorische Pankreasfunktion des Menschen, Dtsch. Med. Wschr. 18: 930 - 934 (1973)
- 108 Gross, J.B., Comfort, M.W., Wolleeger, E.E. and Power, M.W.: External pancreatic function in primary parenchymatous hepatic disease as measured by analysis of duodenal content, before and after stimulation with secretin, GE 16: 151 - 161 (1950)
- 109 Goebell, H., C. Bode et al.: Funktionsuntersuchungen des exokrinen Pankreas bei Leberzirrhosen verschiedener Ätiologie, Hämochromatose und nach portocavalem Shunt. Acta Hepatosplenolog 18: 437 - 452 (1971)
- 110 Lehnert, P., Stahlheber, H., Forell, M.M., Füllner, R. und Frühauf, St.: Zur Inaktivierung von Secretin und Cholezystokinin durch die Niere, Zeitschrift für Gastroenterologie 12: 269 - 272 (1974)
- 111 Kuroyanagi, Y., T. Chiles, and H. Necheles: Effect of bile salt on pancreatic secretion of the dog, Am J Physiol 203 No. 2: 241 (1973)

Herrn Prof. Dr. M. M. Forell schulde ich für die Überlassung des Themas zur wissenschaftlichen Bearbeitung großen Dank.

Für Anregungen und wissenschaftliche Anleitung danke ich recht herzlich Herrn Dr. med. H. Stahlheber, Herrn Dr. med. O. Roder und Herrn Dr. med. M. Otte.

Mein besonderer Dank gilt den Damen des gastroenterologischen Labors für ihre großartige Hilfe bei den labortechnischen Untersuchungen und den Herren cand. med. Rudi Herndl und Dipl.-Math. Manfred Bauer für ihre Unterstützung bei der computertechnischen Auswertung der Ergebnisse.

LEBENS LAUF

Ich, Walther Schmiedt, wurde am 29. April 1949 als Sohn des Universitätsprofessors Dr. med. Egbert Schmiedt und seiner Ehefrau Kunigunde Schmiedt, geb. Stumpf, in Neuburg an der Donau geboren. Nach vier Jahren Volksschule in Marburg an der Lahn besuchte ich ab 1959 das Ludwigsgymnasium in München, wo ich 1968 mein Abitur ablegte. Von 1968 bis 1974 studierte ich Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München und bestand dort am 20. Juni 1974 die ärztliche Prüfung. Am 1. September 1975 erhielt ich die Approbation als Arzt. Zur Zeit leiste ich meinen Wehrdienst als Stabsarzt am Hygieneinstitut der Bundeswehr in Hamburg ab.

